FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1963 — N° 634

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

HENRI BISMUTH

Né le 5 Janvier 1934 à Tunis (Tunisie)

Interne des Hôpitaux de Paris
Prosecteur à la Faculté

Présentée et soutenue publiquement le 6 juin 1963

L'ANASTOMOSE PORTO-CAVE EXPÉRIMENTALE CHEZ LE RAT TECHNIQUE ET RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

Président : M. JEAN PATEL, Professeur

PARIS
ANCIENNE IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL
1, RUE CASSETTE, 1

1964

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1963 — N° 634

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

HENRI BISMUTH

Né le 5 Janvier 1934 à Tunis (Tunisie)

Interne des Hôpitaux de Paris
Prosecteur à la Faculté

Présentée et soutenue publiquement le 6 juin 1963

L'ANASTOMOSE PORTO-CAVE EXPÉRIMENTALE CHEZ LE RAT TECHNIQUE ET RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

Président : M. JEAN PATEL, Professeur

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

PARIS
ANCIENNE IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL
1, RUE CASSETTE, 1

1964

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548803_0069

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), DEBRE (R.), FREY (B.), GALLIARD (P.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONOD (R.), MOULONGUET (P.), MOUQUIN (M.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN	LEON BINET (*Membre de l'Institut*)
1er ASSESSEUR	GASTON CORDIER
2e ASSESSEUR	PAUL CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° Chaires de Sciences fondamentales.

a) *Professeurs titulaires :*

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) *Professeurs à titre personnel :*

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° Chaires de Sciences cliniques.

a) *Professeurs titulaires :*

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Neker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIE (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Cochin	ABOULKER (P.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médiciale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut	MILLIEZ (P.)
	Broussais	LENEGRE (J.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	Lariboisière	SEZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (M.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Neker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)

b) *Professeurs à titre personnel :*

Médecine	BOUR (H.) LHERMITTE (F.) PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE
PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) pr. s. ch.
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORGEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) Pr. s. ch. CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.)
Médecine légale	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neurologie	LAPRESLE (J.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)

oo

	MM.
Ophalmologie	BREGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-D'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRETIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ETIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J). HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch. DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl.) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantille	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch

VI. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE	BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), CUIVREUX (E.)
Bibliothécaire	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.) Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

JE DEDIE CETTE THESE

A MES CHERS PARENTS

En remerciement pour tout ce qu'ils m'ont donné.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN PATEL

Professeur de Clinique Chirurgicale
Chirurgien de l'Hôtel Dieu

qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse ;

qu'il veuille bien trouver ici l'assurance de ma vive reconnaissance et de mon profond respect.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RENÉ FAUVERT

Professeur de Biologie Médicale
Médecin des Hôpitaux

qui m'a accueilli dans son laboratoire avec une grande indulgence et dont l'aide inespérée a permis la réalisation de ce travail :

qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES HEPP

Chirurgien des Hôpitaux

dont la précision de l'acte chirurgical ne cède en rien à la qualité de l'indication. La valeur de son enseignement est exemplaire.

Avec toute ma reconnaissance pour la bienveillance qu'il m'a témoignée.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JACQUES LATASTE
Chirurgien des Hôpitaux

qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et a bien voulu m'aider dans ce travail. Tout au long de mon internat, il a été un guide et un soutien.

J'espère bénéficier encore longtemps de ses conseils et le prie d'agréer l'expression de ma gratitude et de mon amitié.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JEAN-PIERRE BENHAMOU
Professeur agrégé de Pathologie Expérimentale

qui m'a apporté dans la réalisation de ce travail une aide inestimable et dont l'enthousiasme et la rigueur de travail ont été et restent pour moi un rare exemple.

Je le prie d agréer l'expression de ma reconnaissanre et de mon amitié.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDRÉ SICARD

Professeur de Clinique Chirurgicale
Chirurgien de la Salpêtrière

qui m'a encouragé dans la réalisation de cette thèse

qu'il veuille bien trouver ici l'assurance de mon profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDRÉ DELMAS

Professeur d'Anatomie

qui m'a toujours témoigné la plus grande bienveillance au cours de mon travail à la faculté ;

qu'il soit assuré de mon dévouement.

AU DOCTEUR JEAN-MICHEL CORMIER

qui toujours m'a prodigué ses conseils et son aide.

Je le prie d'agréer l'expression de ma reconnaissance et de mon amitié.

A MES AUTRES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat (1955-1956) :

— Monsieur le Docteur LEIBOVICI
— Monsieur le Professeur RAMBERT
— Monsieur le Docteur WORMS

Internat (1959-1963) :

— Monsieur le Docteur CALVET
— Monsieur le Professeur FUNCK-BRENTANO (in mémorian)
— Monsieur le Professeur POILLEUX
— Monsieur le Professeur GAUDART D'ALLAINES

en témoignage de reconnaissance et de déférente admiration.

A MES MAITRES LEURS ASSISTANTS

Messieurs les Professeurs agrégés ROBERT, M. GARBAY, C. HOUDARD, J. NATALI, C. DUBOST, J. VAYSSE, C. D'AILLAINES, P. BLONDEAU, M. MERCADIER

Messieurs les Docteurs H. LARRIEU, R. PERNOD, J. MOREAUX

Chirurgiens des hôpitaux

Messieurs les Docteurs P. FELLUS, Y. GERARD, J. DESARMENIEN, J. L. CHEVRIER

Chirurgiens-assistants des Hôpitaux

qu'ils soient assurés de ma vive reconnaissance.

ooo

A MES CONFÉRENCIERS

D'EXTERNAT

ET D'INTERNAT

A MES COLLÈGUES DANS LES HOPITAUX

A MES AMIS

L'anastomose porto-cave expérimentale chez le rat normal

PLAN

INTRODUCTION 16

CHAPITRE I. — *Considérations générales et historiques de l'anastomose porto-cave expérimentale* 16

CHAPITRE II. — *Technique de l'anastomose porto-cave* 19

CHAPITRE III. — *Matériel* 21

CHAPITRE IV. — *Splénoportographies* 22
— du rat normal et du rat après anastomose porto-cave.

CHAPITRE V. — *Condition générale du rat après anastomose* .. 23
— Mortalité. Morbidité.

CHAPITRE VI. — *Résultats biologiques :*
Méthode générale 27
1. — Ammoniémie 28
2. — Transaminases 31
3. — Protides sériques 32
4. — Cholestérolémie 37
5. — Masse sanguine 39
6. — Coagulation 40
7. — Etude de la B.S.P. 41

CHAPITRE VII. — *Lésions anatomiques :*
1. — Lésions extra-hépatiques 44
2. — Lésions hépatiques 45

CONCLUSIONS 47

APPENDICES :
1, — La fistule d'Eck 50
2. — Expériences annexes 52

BIBLIOGRAPHIE 53

INTRODUCTION

Le Chien est l'animal habituellement utilisé pour l'étude de la physiologie portale. Il présente cependant divers inconvénients : outre les nécessités matérielles dues à l'expérimentation sur de gros animaux, l'existence de sphincters sus-hépatiques pouvant produire des perturbations hémodynamiques, la propension à réaliser des circulations de suppléance porto-hépatiques ou porto-systémiques.

Dans ce travail, le Rat a été choisi comme animal d'expérience : 1° Pour des raisons pratiques : animal résistant, facile à manipuler se prêtant à une expérimentation sur lots sélectionnés et homogènes. 2° Pour une raison théorique : il est possible d'obtenir expérimentalement, chez cet animal, une cirrhose en tout point identique à la maladie humaine.

Ce mémoire comporte deux parties : l'exposé d'une technique simple d'anastomose porto-cave chez le rat d'une part, et d'autre part, l'étude du retentissement hépatique de l'anastomose porto-cave chez le rat normal : étude qui a porté sur les effets cliniques, les modifications biologiques et les lésions anatomiques du parenchyme hépatique après dérivation totale du flux portal dans la veine cave inférieure.

Ce mémoire doit être considéré comme la première partie d'un travail destiné à étudier systématiquement les conséquences de l'anastomose porto-cave chez le rat. La deuxième partie doit comporter l'étude des conséquences de l'anastomose porto-cave chez le rat cirrhotique. De ces travaux expérimentaux, on peut espérer tirer différents renseignements sur la physiologie et la vascularisation du foie, sur la physiopathologie des anastomoses porto-caves et, peut-être, sur les indications et les conséquences de l'anastomose porto-cave chez le cirrhotique.

Ce travail a été réalisé dans la Clinique Chirurgicale de l'Hôtel-Dieu (professeur J. Patel), et le Centre de Recherches sur les Applications Médicales des Isotopes, Hôpital Beaujon, Seine (professeur R. Fauvert), avec la collaboration du professeur agrégé J. Lataste, du professeur agrégé J.-P. Benhamou, du professeur agrégé L. Orcel et du professeur agrégé P. Boivin.

L'auteur remercie Mme F. Nicollo, le Dr D. Menache, Mmes Pelissier, J. Dosse, M. Toilliez, L. Puget, E. Vely et ses collègues P. Berthelot et B. Desbuquois de leur collaboration. Les splénoportographies ont été réalisées dans le Service du Dr Stuhl, grâce à la collaboration de B. Rueff et du Dr Planchon.

CHAPITRE I

Considérations générales et historiques

Eck [24], en 1877, pratiquant pour la première fois une dérivation porto-cave chez le chien, établit que le foie pouvait être privé de sang portal sans que ses fonctions soient perturbées et que l'animal restait après une telle opération dans un état de santé parfaite. Ces conclusions furent tempérées par les travaux de Hahn, Massen, Nen-

cki et Pavlov [34] en 1893. Ces auteurs décrivirent un syndrome particulier de troubles neuropsychiques qu'ils rattachèrent à l'intoxication carnée et notèrent que la condition générale du chien après fistule d'Eck était mauvaise. Les nombreux auteurs qui ultérieurement ont étudié la fistule d'Eck ont montré que le comportement du chien après l'intervention était très variable et des discordances sont apparues. C'est ainsi que le syndrome neuropsychique de l'intoxication carnée a été très diversement observé.

Certains expérimentateurs, comme Hahn et coll. [34], constatèrent la mauvaise tolérance du régime riche en viande. Ainsi Balo et Korpassy [3] qui donnent une description complète du syndrome, et sur 6 de leurs 8 chiens découvrent des lésions caractéristiques d'encéphalite prédominant au niveau des corps striés. Fiessinger et coll. [29] montrent que l'intensité de ces lésions du système nerveux est proportionnelle aux symptômes. Freeman [31] observe le syndrome après quelques jours d'alimentation carnée chez tous ses chiens et attribue ce fait à la qualité de la technique d'anastomose qu'il utilise. Riddell et coll. [61] déclenchent régulièrement chez leurs chiens des épisodes de coma ou de convulsions par l'ingestion de viande et insistent sur le rôle de l'ammoniémie dans la genèse de ces manifestations.

Cependant, d'autres auteurs, s'ils observent le syndrome de l'intoxication carnée, sont en désaccord avec les premiers quant aux circonstances de survenue et rapportent des faits curieux. Hawk [38] n'arrive pas à faire apparaître des troubles chez tous les chiens après une ration carnée : mais, l'addition d'extrait de viande entraîne constamment les symptômes caractéristiques. Bernheim et Voegtlin [6] observent la disparition des troubles si la viande est associée à des os. Jurgens et Gebhart [43] signalent que les manifestations de l'intoxication carnée peuvent survenir chez des chiens avec fistule d'Eck soumis à un régime sans viande.

La plupart de ces expérimentateurs notent, cependant, que, dans la même série expérimentale, le comportement des chiens n'est pas identique : chez certains animaux, apparaissent des troubles importants, d'autres, au bout d'un certain temps, redeviennent normaux, certains même ne manifestent que peu ou pas de troubles. Parallèlement aux troubles neuro-psychiques, est signalée la mauvaise condition générale de l'animal avec fistule d'Eck : s'il ne meurt pas au cours d'un épisode d'excitation ou de coma, l'évolution fatale peut survenir dans un tableau de dénutrition, du fait d'une infection pulmonaire ou au cours d'une anesthésie à laquelle il est très sensible.

A l'encontre des auteurs précédemment cités, divers expérimentateurs n'observent, chez le chien avec fistule d'Eck, que peu de perturbations. Mathews et Miller [55], Berg et coll. [5], Large et Preshaw [47] ne voient apparaître aucun trouble malgré une alimentation carnée longtemps maintenue. Smith et Whipple [64] ne notent que peu de symptômes. Les chiens de Knutti et coll. [45], Whipple et coll. [67], Markowitz et coll. [53] vivent plusieurs années dans des conditions normales. Naegeli [57] rapporte une survie de neuf ans. C'est à la même conclusion qu'arrive, en 1951, Auvert [2], ayant constaté que les 5 chiens survivant à l'intervention avaient un comportement, un poids, des fonctions biologiques normaux.

Les différences de comportement des chiens avec fistule d'Eck dans une même série expérimentale, les divergences de résultats entre différents auteurs, expérimentant tous chez le chien, peuvent trouver deux explications. D'une part, des différences individuelles peuvent exister chez le chien d'animal à animal : différences tenant peut-être à la race, l'âge, l'état d'alimentation antérieure en général ignoré (chien de fourrière). D'autre part, intervient un fait déjà signalé par Hahn et coll. [34], rappelé par Bollmann et coll. [11] : la présence possible d'une circulation collatérale hépatopète rétablissant un retour de sang porte au foie, qu'elle soit due à une anastomose obstruée (Freeman [31]), ou bien que la diminution du flux sanguin à travers l'anastomose du fait de la circulation collatérale rende celle-ci étroite et entraîne son oblitération (Bollmann [10]).

Cette circulation collatérale hépatopète joue un rôle très important dans l'absence d'apparition des symptômes ou dans leur disparition au bout d'un certain temps. De Jong [42] observe, chez deux chiens avec fistule d'Eck qui n'ont manifesté aucun trouble, des adhérences étroites entre le foie et les viscères voisins. Les deux autres chiens, qui n'avaient eu que des troubles transitoires et avaient totalement récupéré, avaient, eux aussi, de telles adhérences. Aimard et coll. [1], chez deux chiens avec anastomose porto-cave qui ne présentaient pas de troubles neurologiques après ration protidique massive alors que l'anastomose était perméable et la ligature de la veine porte pratiquée au-dessus de ses dernières collatérales, découvrent, par une vérification anatomique minutieuse, une circulation collatérale assurant un retour du sang portal au foie. Le développement de ces vaisseaux de suppléance est vraisemblablement secondaire à l'anastomose porto-cave, ce qui expliquerait la diminution des troubles au cours de l'évolution chez certains animaux survivants.

Ces inconvénients de l'expérimentation chez le chien, joints à l'impossibilité de produire, chez lui, une cirrhose expérimentale, incitent à choisir un autre animal. Le rat nous a semblé particulièrement propice à une telle expérimentation. Il est possible d'obtenir cet animal en lot de grande quantité, de souche homogène, de même sexe, de même âge, de même poids. Son entretien est facile et peu coûteux. Surtout, trois caractères sont particulièrement favorables. 1° C'est un animal dont la plupart des fonctions sont explorées. 2° Sa résistance aux interventions chirurgicales est grande. 3° Il est aisé de reproduire expérimentalement chez le rat une cirrhose dont la similitude histologique (Cameron et Karunaratne [13]) et hémodynamique (Bono et coll. [12]) avec la cirrhose humaine paraît remarquable.

Une difficulté cependant existe : celle de réaliser chez un animal de cette taille une anastomose porto-cave.

Ce problème technique de l'anastomose porto-cave chez les petits animaux a été abordé de longue date : par Guthrie [33], en 1910, chez le chat ; par Klages et Kurten [44], en 1938, chez le lapin ; par Whitaker [68], en 1946, chez le rat. Les techniques utilisées par ces différents expérimentateurs sont peu satisfaisantes. En 1961, Lee et Fischer [49] ont réussi à pratiquer chez le rat une anastomose porto-cave en utilisant une technique chirurgicale sûre et précise dont l'auteur s'est inspiré.

CHAPITRE II

Technique de l'anastomose porto-cave.

L'anatomie de la région sous-hépatique du rat n'est pas très différente de celle du chien et de l'homme. Le tronc de la veine porte est relativement long (1 cm environ), recevant sur son flanc gauche la veine gastro-duodénale. Son calibre est d'environ 1,8 mm. Le segment de veine cave inférieure compris entre la veine rénale droite, la plus haute et le foie, est court (4 à 6 mm). Ainsi, l'anastomose est-elle établie à l'aplomb de la veine rénale droite. Le calibre de la veine cave inférieure est d'environ 4 mm.

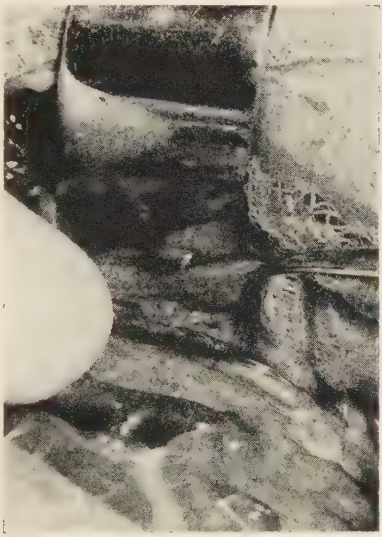

Fig. 1. — Libération de la veine cave inférieure et du tronc porte.

Technique chirurgicale. — Seules des anastomoses termino-latérales ont été effectuées. L'animal est anesthésié à l'éther. Les instruments utilisés sont en nombre réduit. Ce matériel est propre, mais non stérile. Une loupe binoculaire de 5 dioptries, employée au début de l'expérimentation, peut être utile mais n'est pas indispensable [8].

L'intervention se déroule de la façon suivante : une incision abdominale médiane, longue de 6 à 7 cm avec résection de l'appendice xiphoïde, permet un abord aisé de la région. Aucune hémostase pariétale n'est nécessaire. La masse intestinale est réclinée en totalité vers la gauche à l'aide d'une compresse maintenue par 2 écarteurs de Farabeuf (rendus autostatiques par 2 poids de 100 g). La veine cave inférieure est disséquée au niveau et au-dessus de la veine rénale droite et le mince feuillet péritonéal qui la recouvre est enlevé. La veine porte est à son tour libérée, en incisant le péritoine du petit épiploon et en sectionnant la veine gastro-duodénale entre 2 liga-

tures de soie n° 6/0. Elle doit être disséquée sur toute sa longueur de l'arrivée de la veine splénique à la bifurcation hilaire. Veine cave et veine porte, au terme de cette dissection, sont disposées parallèlement, distantes d'un demi-centimètre environ (fig. 1). Un petit clamp bull-dog est placé sur la veine porte juste au-dessus de la veine splénique et une ligature est faite au ras de la bifurcation hilaire. La veine porte est alors sectionnée au ras de la ligature après repérage de ses 2 bords par 2 fils. Un clamp est placé latéralement sur la veine cave inférieure et une petite pastille de paroi veineuse est reséquée.

Fig. 2.

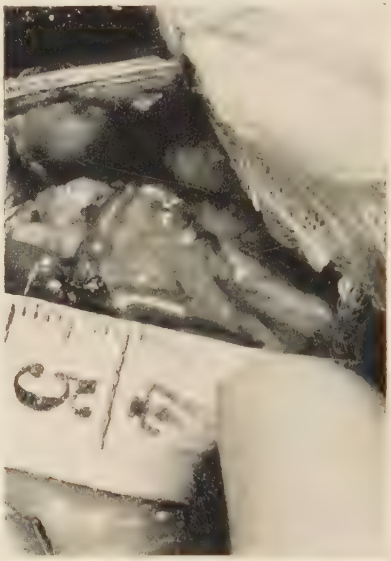

Fig. 3.

Fig. 2. — Le surjet postérieur est terminé (la pince soulève la paroi antérieure de la veine porte dont on voit la lumière).

Fig. 3. — L'anastomose est terminée.

Les 2 vaisseaux sont rapprochés et suturés par 2 surjets simples en bord à bord de soie n° 6/0 : le surjet postérieur commencé à l'angle inférieur de l'anastomose est arrêté par un point séparé placé à l'angle supérieur (fig. 2). Le surjet antérieur part de ce point d'angle auquel il est solidarisé. Les 2 surjets sont noués entre eux à l'angle inférieur de l'anastomose : un peu de jeu, un demi-millimètre environ, est laissé pour permettre à l'anastomose de bien s'ouvrir.

Veine cave et veine porte sont déclampées simultanément. Un tampon de coton appuyé très légèrement une à deux minutes contrôle le faible saignement. L'anastomose mesure environ 3 mm de diamètre (fig. 3). La durée du clampage est d'environ douze à quinze minutes.

La paroi abdominale est refermée en 2 plans par 2 surjets de soie n° 2/0. La durée totale de l'intervention est de vingt-cinq à trente-cinq minutes, la perte sanguine totale de 1 à 2 ml.

Commentaires. — Les difficultés tiennent aux caractéristiques des vaisseaux, à la nécessité d'une étanchéité parfaite :

1° Les caractéristiques des vaisseaux : leur faible diamètre est une difficulté moins grande que la minceur extrême de leur paroi : cette paroi est, en effet, invisible après section si elle n'est pas préalablement repérée, se dessèche si la lumière tombant sur le champ opératoire est très forte, se déchire sous la plus petite tension.

2° L'anastomose doit être d'emblée étanche, car une déperdition de plus de 4 ml de sang, au moment du déclampage, est en règle mortelle. Le surjet assure bien cette étanchéité, mais tend à faire de l'anastomose une fente linéaire, même avec résection d'une pastille de veine cave. Les points séparés sont techniquement très satisfaisants, mais une perte de 2 à 3 ml de sang est inévitable au déclampage avant que l'anastomose ne devienne étanche. La solution de 2 surjets lâchement solidarisés, semble satisfaisante.

Une exigence doit être satisfaite : l'anastomose doit être large : 3 mm au moins. Une anastomose étroite, du fait de l'hypercoagulabilité naturelle du rat, s'oblitère quelques minutes après déclampage, réalisant, puisqu'il s'agit d'anastomose termino-latérale, une ligature aiguë de la veine porte constamment mortelle en une heure et demie à deux heures. La survie de l'animal, au-delà de ce délai, est un critère fidèle du bon fonctionnement de l'anastomose.

Nous avons utilisé plus de 50 rats (56) pour mettre au point la technique. Il n'y eut aucun survivant parmi les 30 premières anastomoses : l'hémorragie, la thrombose, l'anesthésie se partagent la cause de la mort. Mais nous pensons être arrivés à une technique chirurgicale sûre, puisque, sur les 24 rats opérés par la suite, il n'y eut aucune mortalité opératoire ; très simple, puisqu'elle ne nécessite que le seul expérimentateur : ni panseuse, ni anesthésiste, ni aide ; brève, durant en moyenne trente minutes : elle permet ainsi des interventions sur une série de plusieurs rats le même jour.

CHAPITRE III

Matériel

Des rats Wistar, mâles, adultes, pesant 250 à 350 g, ont été utilisés. Durant toute l'expérimentation, ils ont été nourris à volonté avec de l'eau et des biscuits composés (M 25 Extralabo). Trente-huit rats ont été étudiés, ils se répartissent ainsi : un premier groupe comprend 24 animaux qui ont subi une anastomose porto-cave termino-latérale ; un deuxième groupe comprend, d'une part, 7 animaux témoins sans intervention, d'autre part, 7 animaux témoins chez lesquels a été pratiquée une fausse intervention (dissection des vaisseaux et clampage de quinze minutes de la veine porte et de la veine cave). Les 38 rats ont été répartis en lots comprenant 1 témoin, 1 faux opéré, 2 à 4 anastomosés. Tous les animaux d'un même lot, vivant dans la même cage, ont été opérés le même jour, et manipulés par la suite aux mêmes dates.

CHAPITRE IV

Splénoportographies

A plusieurs reprises, la perméabilité de l'anastomose porto-cave a été vérifiée et une éventuelle circulation collatérale porto-systémique ou porto-hépatique recherchée à l'aide de splénoportographies.

Méthodes. — La technique utilisée est analogue à celle employée par Bono et coll. [12] et par Lee et Fisher [49]. L'animal, légèrement anes-

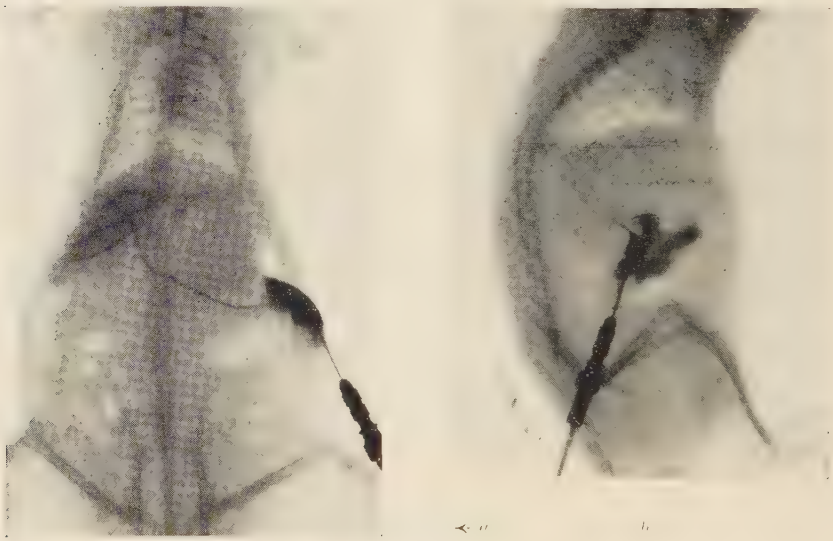

Fig. 4. — Splénoportogramme d'un rat normal.

thésié à l'éther, est fixé, au moyen d'élastiques, par les quatre pattes à une plaque de contre-plaqué de 10 mm d'épaisseur. Une courte incision de 1 à 2 cm de l'hypochondre gauche permet d'extérioriser la rate. Une aiguille intradermique 5/10 de 15 mm de longueur est piquée au pôle inférieur de la rate et dirigée à travers le parenchyme, en regard du hile splénique.

Un millilitre de radiosélectan 76 % tiédi est injecté en trois secondes environ.

Neuf clichés sont pris en sériographie à 0,5 seconde d'intervalle pour les six premiers et à 1 seconde d'intervalle pour les trois autres. Le premier cliché est pris 0,5 seconde après le début de l'injection. Les constantes d'exposition des films sont les suivantes : 0,10 seconde, 40-42 kv, 50 mAs, grille « diebelfarchion » de rapport 12/1, 80 lames au pouce.

Pour les splénoportographies de profil, la technique et les constantes sont identiques, l'animal étant couché sur le côté droit.

Résultats. — Chez le rat normal (fig. 4), les différents temps de la splénoportographie se succèdent très rapidement après l'injection. Une seconde après le début de l'injection, le produit opaque apparaît dans la veine splénique et le tronc porte. A la troisième seconde, les branches portales intrahépatiques sont opacifiées. A la quatrième seconde, apparaît l'hépatographie. A la huitième seconde, on voit l'image cardiaque.

Chez le rat, avec anastomose porto-cave (fig. 5), l'anastomose est bien visible : le produit passe directement de la veine splénique et du tronc porte, qui est court et oblique, en bas et en arrière, dans la veine cave inférieure. Un reflux dans les veines sus-hépatiques est parfois observé, mais il n'y a pas d'hépatographie.

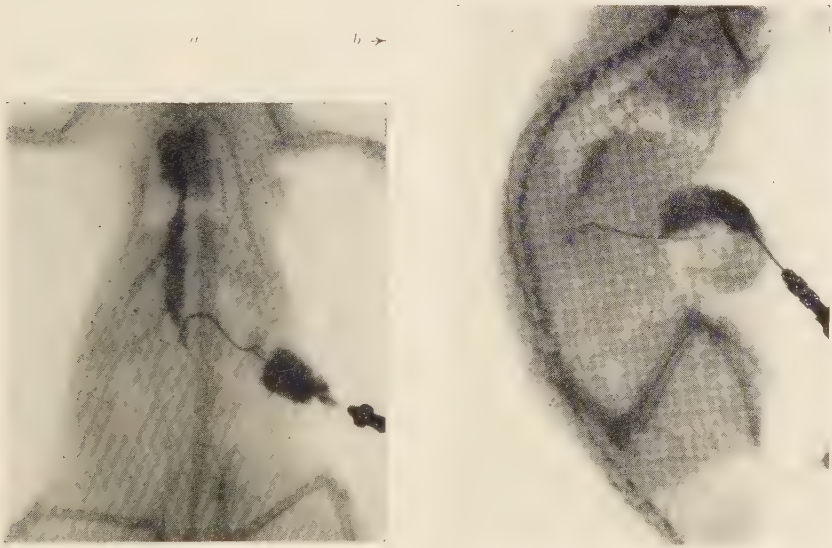

Fig. 5. — Splénoportogramme d'un rat avec anastomose porto-cave (on voit sur le cliché de face un reflux dans les veines sus-hépatiques).

CHAPITRE V

Condition générale du rat après anastomose porto-cave

Mortalité. — Aucun des 24 rats anastomosés n'a été perdu au cours de l'intervention. Un seul est mort dans les suites postopératoires immédiates : un coma rapidement mortel s'étant installé à la 4e heure après le réveil. Sur les 23 survivants, 13 sont morts du 5e au 53e jour : 1er au 5e jour avec des lésions hépatiques proches de celles entraînées par la dévascularisation totale du foie, 5 d'accidents anesthésiques au cours de prélèvements sanguins, 7 sont morts dans un tableau de cachexie aux 17e, 25e, 27e, 30e, 41e, 43e et 47e jours. La survie des 10 animaux actuellement vivants est de 60 à 100 jours.

Morbidité. — Aucun des troubles neuropsychiques rattachés à l'encéphalopathie porto-cave n'a été observé chez ces rats avec fistule d'Eck. Le fait clinique le plus frappant est l'amaigrissement. Alors que les témoins (fig. 6 *d*) et les faux opérés (fig. 6 *c*) prennent du poids (les derniers après une perte initiale d'une dizaine de grammes les deux premiers jours), les rats anastomosés (fig. 6 *a* et *b*) maigrissent plus ou moins rapidement. Cet amaigrissement est toujours considérable, de l'ordre de 3 à 7 g par jour, une évolution mortelle allant

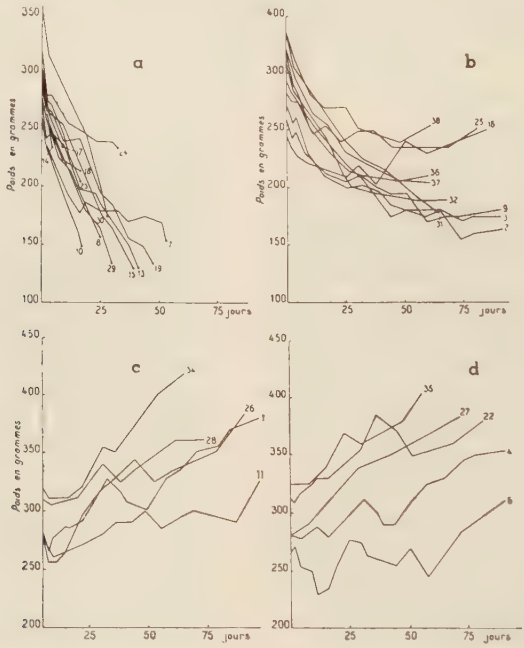

Fig. 6. — Courbes de poids des rats anastomosés qui sont morts (a), qui survivent (b), des rats témoins ayant subi une fausse intervention (c), et des rats témoins sans intervention (d).

toujours de pair avec les chutes de poids rapides. Les phénomènes infectieux ont été fréquents : infections pariétales au niveau de l'incision opératoire apparaissant tardivement après une cicatrisation normale. Ils n'ont été observés que chez les rats anastomosés. Il n'a pas été constaté, chez ces rats avec fistule d'Eck, d'ulcère gastro-duodénal.

Commentaires. — Le très faible taux de mortalité opératoire (1 animal sur 24 anastomosés) est à comparer à celui, souvent élevé, observé dans les séries expérimentales chez le chien. Auvert [2], sur 26 chiens, en perd 19 dans les quarante-huit premières heures. Il est dû, vraisemblablement, à la résistance particulière du rat, à la brieveté de l'intervention. Le tableau de la mort du rat qui a été

perdu dans les suites postopératoires immédiates est très particulier : après s'être réveillé en fin d'intervention, à la deuxième heure, l'animal a sombré dans une torpeur qui, rapidement, a abouti à un coma : coma vigile avec réaction au pincement, sans collapsus cardio-vasculaire, mais avec hyper-réflectivité et réponse convulsive à la moindre excitation. Ce tableau est identique à celui observé après déprivation vasculaire totale du foie telle que la réalise la ligature de l'artère hépatique avec anastomose porto-cave terminolatérale (voir Annexe 2, p. 63).

Les troubles de la période opératoire proprement dite ne sont pas négligeables, se traduisant par une perte de poids assez importante ; mais ils sont passagers. Ces troubles sont les seuls que manifestent les faux opérés qui, les deux premiers jours, se comportent comme des anastomosés, avec la même chute de poids, mais par la suite regagnent leur poids initial et grossissent comme les témoins. Les perturbations constatées au cours de l'évolution des animaux anastomosés ne peuvent donc être expliquées par la maladie opératoire, comme l'ont suggéré Markovitz et coll. [53].

L'étude de l'évolution clinique de l'anastomose porto-cave chez le rat est particulièrement intéressante en plusieurs points. L'absence de manifestations caractéristiques de l'encéphalopathie porto-cave est assez originale car l'on sait que ce syndrome est une des caractéristiques essentielles de la fistule d'Eck chez le chien, encore qu'il soit observé, chez cet animal, de façon irrégulière. Ces troubles neuropsychiques sont constatés également avec intensité chez le singe après anastomose porto-cave (Zuidema et coll. [70]), et ont pu même être observés dans les rares cas chez l'homme, où une anastomose porto-cave a été réalisée dans des conditions proches de la fistule d'Eck expérimentale : le malade de McDermott et Adams [56], l'un des deux malades de Hubbard [41] auxquels a été pratiquée, pour un cancer de la tête du pancréas avec envahissement de la veine porte, une anastomose mésentérico-cave rendue nécessaire par le sacrifice de la veine porte au cours de la duodéno-pancréatectomie céphalique, ont présenté, après l'intervention, des épisodes de torpeur aboutissant parfois à un état comateux. Ces troubles se sont révélés être en rapport avec une ration protidique élevée. L'absence d'encéphalopathie porto-cave, chez le rat avec fistule d'Eck, est donc remarquable. L'alimentation ne semble pas en cause : ces rats ont été habituellement nourris avec un régime riche en matières protidiques (24 %). Par ailleurs, il a été procédé, chez un rat, à une ingestion d'une forte quantité de protides : une ration de 25 g de viande hachée a été donnée en un quart d'heure à un rat anastomosé depuis soixante-huit jours, pesant 190 g. Aucun signe neuro-psychique n'est apparu. On doit, cependant, signaler que des troubles neuro-psychiques mineurs ont pu échapper à l'examen et qu'il n'a pas été pratiqué, chez ces rats, d'électro-encéphalogramme. Il est possible que, sur ce point, le rat ait un comportement différent des autres espèces étudiées. Il n'est peut-être pas le seul : il semble que, chez le chat également, après anastomose porto-cave, on n'observe pas les manifestations de l'intoxication carnée (Guthrie [33]).

La survenue d'ulcère duodénal est parfois signalée après fistule d'Eck. Couinaud et coll. [16], sur 15 chiens, observent 4 ulcères

duodénaux s'étant deux fois compliqués de péritonite mortelle. Dans un des cas de fistule d'Eck chez l'homme, cités plus haut (Hubbard [41]), la cause de la mort fut une péritonite par perforation d'un ulcère peptique. Ces ulcères sont dus à une hyper-sécrétion gastrique vraisemblablement en rapport avec une élévation du taux de l'histamine sanguine (Silen et Eiseman [62], Day et coll. [17]). Chez aucun des rats anastomosés morts, il ne fut trouvé, à l'autopsie, d'ulcère gastro-duodénal.

L'amaigrissement est un phénomène souvent constaté chez l'animal après anastomose porto-cave. Chez le chien, comme pour l'encéphalopathie porto-cave, il n'est pas observé, par tous les auteurs : son importance semble également assez variable. Hahn et coll. [34] l'observent parfois et il atteint 30 à 40 % du poids initial. Il est constant chez les chiens de Bollman [10] ; de même que chez ceux de Drapanas et coll. [23] et Harper et coll. [37], qui deviennent progressivement cachectiques. Les chiens de Couinaud et coll. [16] perdent, en moyenne, en trois mois, le huitième de leur poids initial, ceux de Silen et coll. [63], le sixième, ceux de Winter et coll. [69], le tiers. Cet amaigrissement a également été constaté après anastomose porto-cave expérimentale chez le singe (Zuidema et coll. [70]). Chez l'homme, dans les trois observations citées précédemment [41, 56], il n'est pas, à proprement parler, observé de cachexie mais la mort survient dans un tableau de grave dénutrition avec œdèmes, effondrement de l'albuminémie (toutefois, l'anastomose porto-cave ne peut être seule incriminée, ces malades ayant également subi une exérèse duodéno-pancréatique pouvant être cause de perturbations métaboliques).

Tableau I. — *Effets cliniques observés chez le sujet normal après anastomose porto-cave.*

	CACHEXIE	TROUBLES NEURO-PSYCHIQUES	ULCÈRE DUODÉNAL
Rat	+ + +	0	0
Chien	+	+ +	+
Singe	+ +	+ +	0
Homme (cas de McDermott [56], Hubbard [41])			

Chez le rat avec fistule d'Eck, l'amaigrissement est constant (Lee et Fischer [49], Henzel et coll. [39]). Son importance n'est pas la même chez tous les animaux étudiés. Et, d'après les courbes de poids, on peut ranger les rats anastomosés en deux catégories :

— L'une groupant 13 rats, dont les courbes de poids sont représentées dans la figure 6 *a*, ont maigri très rapidement : ils sont tous morts (les rats 18 et 24, dont la courbe de poids a une pente plus lente, sont morts accidentellement d'anesthésie et ne représentent donc peut-être pas une exception à la classification proposée) ;

— L'autre groupant 10 rats, dont les courbes de poids sont représentées dans la figure 6 *b*, après une perte de poids moins rapide que

les premiers se sont stabilisés et leur courbe décrit un plateau à un niveau d'ailleurs variable. Trois de ces animaux ont repris du poids (rats 16, 25 et 38). L'un, rat 16, a même rejoint son poids initial.

Il semble donc que l'étude de la courbe de poids puisse laisser présager l'évolution future. D'après la comparaison des courbes des figures 6 *a* et 6 *b*, on peut estimer que les rats anastomosés dont le poids, au 25e jour, est au-dessous de 200 g, quel que soit leur poids initial, ne survivent pas.

Aucune explication satisfaisante de l'amaigrissement du rat après anastomose porto-cave ne peut être donnée. Le traumatisme opératoire, s'il est cause d'une chute de poids les premiers jours comme on le constate chez les faux opérés, n'est pas suffisant, puisque ce groupe de rats rejoint rapidement le groupe des témoins. Il ne semble pas que les prélèvements sanguins répétés, les nombreuses manipulations puissent l'expliquer puisque, d'une part, le groupe de rats témoins, soumis aux mêmes examens que les anastomosés, a continué à grossir et que, d'autre part, sur une série initiale de 6 rats anastomosés, élevés dans les mêmes conditions expérimentales mais auxquels aucun examen ne fut fait, l'évolution vers une cachexie fut constamment observée. Les tests d'exploration fonctionnelle du foie ne montrent pas d'anomalies majeures (voir chapitre VI). Sans doute, il existe des troubles de l'appétit comme Hahn et coll. [34] l'ont constaté chez le chien qui s'écarte de sa ration, peut-être des troubles de l'absorption intestinale interviennent comme le suggère Bollman [10]. Il est à noter que cet amaigrissement, qui est constant après anastomose porto-cave expérimentale dans toutes les espèces étudiées, n'est pas observé au décours de l'anastomose porto-cave chez l'homme cirrhotique. L'étude de la fistule d'Eck, chez le rat cirrhotique, pourrait fournir des renseignements intéressants sur cette différence de comportement.

CHAPITRE VI

Résultats biologiques

Les différents examens ont été pratiqués sur les trois groupes d'animaux : les anastomosés, les faux opérés et les témoins.

Les prélèvements sanguins ont été effectués par ponction du plexus ophtalmique [36, 46]. Une pipette Pasteur dont l'extrémité est d'assez gros calibre, est enfoncée dans l'angle interne de l'orbite et ponctionne le plexus rétro-oculaire. Il s'agit, en général, d'un prélèvement de sang veineux. Ces ponctions sont pratiquées sur le rat anesthésié à l'éther.

L'exploration fonctionnelle a comporté les épreuves suivantes :

- dosage de l'ammoniémie,
- dosage de la transaminase glutamo-pyruvique (T. G. P. S.) du sérum,
- dosage du cholestérol sanguin total,
- dosage des protides totaux,
- détermination des différentes fractions protidiques par électrophorèse sur papier,
- mesure des clearances de la brome-sulfone-phtaléine (B. S. P.),
- mesure du temps de Quick,
- mesure de la masse sanguine.

Tous ces examens ont été pratiqués avant l'expérience, puis répétés à intervalles réguliers. Cependant, bien que, dans la mesure du possible, des microméthodes de dosage ont été utilisées, le désir de ne pas effectuer des prélèvements sanguins très importants a conduit à diviser les animaux en deux groupes :

— sur le premier, comprenant 22 rats (16 anastomosés, 3 faux opérés et 3 témoins) ont été étudiés : l'ammoniémie, les transaminases, le cholestérol sanguin, les protides et l'électrophorèse, la clearance de la B. S. P. ;

— sur le deuxième, comprenant 12 rats (8 anastomosés, 2 faux opérés et 2 témoins) ont été étudiés le temps de Quick, la masse sanguine.

Les résultats sont exposés, test par test, pour l'ensemble des animaux où ils ont été étudiés.

Méthodes statistiques. — Les méthodes statistiques habituelles ont été utilisées (Lison [50]). Pour la comparaison des proportions, on a eu recours systématiquement à la méthode de la solution exacte (Lison). La terminologie suivante a été employée : pour $p < 0{,}05$, résultats significatifs ou significatifs (+) ; pour $p < 0{,}01$, résultats très significatifs ou significatifs (++) ; pour $p < 0{,}001$, résultats hautement significatifs ou significatifs (+++).

1. — Etude de l'ammoniémie.

L'étude de l'ammoniémie est particulièrement justifiée en raison du rôle qu'on lui fait jouer dans le déterminisme des troubles neuro-psychiques de la fistule d'Eck (Riddell et coll. [61]). Les bactéries de la flore intestinale transforment certaines substances azotées, telles l'urée et les amino-acides en ammoniac. Cet ammoniac passe dans la circulation portale et arrive au foie où il est transformé en urée. Lorsque le sang portal est dévié dans la circulation cave sans passer par le foie, l'ammoniac s'élève dans la circulation périphérique. De telles augmentations de l'ammoniémie sont observées chez l'animal avec fistule d'Eck (Mann et coll. [52]).

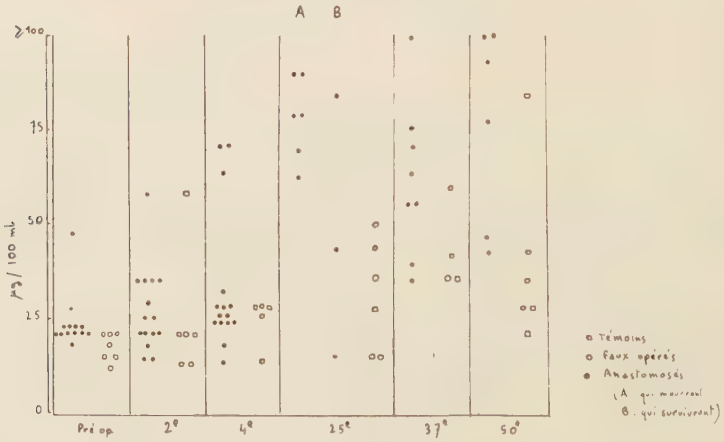

Fig. 7. — Taux de l'ammoniémie chez les rats normaux et chez les rats anastomosés 2, 4, 25, 37 et 50 jours après l'intervention.

Méthode. — Le dosage de l'ammoniémie a été effectué selon la technique de Conway modifiée par Delorme et coll. [18]. Un prélèvement d'un millilitre de sang est nécessaire. Les dosages sont pratiqués avant l'expérience, les 2e, 4e, 25e, 37e et 50e jours.

Résultats. — Le détail des résultats est indiqué dans la figure 7. L'ammoniémie du rat normal, déterminée sur 20 rats examinés avant l'intervention, est plus élevée que chez l'homme : en moyenne 21 μg pour 100 ml de sang avec des valeurs extrêmes de 11 et 49 μg.

L'ammoniémie des rats après anastomose porto-cave est plus élevée que la normale. On peut considérer que 60 μg est la limite supérieure de la normale ; en effet (fig. 7), les rats témoins sauf un seul ne dépassent pas ce taux de 60 μg. Au 2e et au 4e jour, l'ammoniémie des rats anastomosés peut être considérée comme normale (tableau II). Mais, par la suite, apparaît une augmentation. Au 25e jour, la proportion d'anastomosés ayant une ammoniémie supérieure à 60 μg est supérieure à la moitié : cette différence de proportion est hautement significative (tableau II). Au 37e et au 50e jour, des proportions proches sont observées.

Si, au 25e jour, parmi les animaux dont l'ammoniémie est supérieure à 60 μg, on compare la proportion des anastomosés qui ont eu une évolution mortelle (fig. 7, groupe A), à celle des anastomosés survivants (fig. 7, groupe B), on constate une plus forte proportion des premiers. Cependant une telle différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,08$).

Tableau II. — *Anomalies de l'ammoniémie observées avant l'intervention et aux 2e, 4e, 25e, 37e et 50e jours après l'intervention.*

	Nombre de rats étudiés	Nombre de rats dont l'ammoniémie est supérieure à 60 μg	Pourcentage	Comparaison avec les rats normaux	
				P	Signification
Rats normaux...	20	0	0	—	—
Rats anastomosés (2e jour).....	15	0	0	—	0
Rats anastomosés (4e jour).....	15	3	20	> 0,10	0
Rats anastomosés (25e jour).....	9	7	78	< 0,001	+++
Rats anastomosés (37e jour).....	8	4	50	< 0,01	++
Rats anastomosés (50e jour).....	6	4	67	< 0,001	+++

Commentaires. — L'augmentation de l'ammoniémie après anastomose porto-cave expérimentale est un fait bien établi. Chez le chien, on constate une élévation de l'ammoniémie de près du double au triple de la normale, deux ou trois semaines après l'anastomose (Mann et coll. [52], Silen et coll. [63]). Chez le singe, des constatations analogues sont faites : l'ammoniémie passe à 103 μg en

moyenne, une semaine après l'anastomose (Zuidema et coll. [70]). Chez l'homme normal, après anastomose porto-cave (McDermott et Adams [56]), même entre les épisodes comateux, l'ammoniémie est augmentée de près du double.

L'ammoniémie du rat après anastomose porto-cave est également élevée : en moyenne 70 μg entre le 25e et le 50e jour. Des valeurs analogues sont observées par Lee et Fisher [49]. Cette hyperammoniémie n'est cependant pas constante et un nombre non négligeable d'animaux conserve, au cours de l'évolution, une ammoniémie proche de la normale. Son apparition n'est pas immédiate : l'ammoniémie des 2e et 4e jours ne semble pas modifiée. Elle n'atteint pas des valeurs élevées, passant en moyenne de 20 à 70 μg en moyenne.

Un point mérite d'être signalé : l'absence de troubles neuropsychiques caractéristiques du syndrome d'intoxication de la fistule d'Eck, même chez les rats ayant une hyperammoniémie. Ce fait est en contradiction avec ce qui est observé dans les autres espèces animales. L'épreuve du repas carné semble le corroborer. On sait qu'après fistule d'Eck, la plupart des animaux réagissent à l'ingestion d'une ration riche en protides par une série de troubles allant des convulsions au coma (Riddell et coll. [61], Drapanas et coll. [23]). Il est établi que ces troubles, après ration protidique élevée, vont de pair avec une augmentation importante de l'ammoniémie (Riddell et coll. [61]). Une telle épreuve n'a pas été pratiquée chez tous les rats, mais chez un seul d'entre eux, anastomosé : aucun trouble particulier n'est apparu et le taux d'ammoniémie, mesuré à la 18e heure, a été 63 μg, chiffre habituel pour le rat anastomosé. Cette observation isolée ne permet, cependant, pas de conclure.

Une corrélation entre l'élévation de l'ammoniémie et l'évolution clinique semble exister : les rats ayant une évolution mortelle ont une ammoniémie plus élevée que les autres. Cependant, le petit nombre d'animaux observés ne permet pas d'affirmer cette corrélation. De toute façon, la mort ne survient pas comme souvent chez le chien (Riddell et coll. [61]), au cours d'un épisode comateux avec augmentation de l'ammoniémie. Il semble donc que, sur ce point, il y ait une différence fondamentale entre le rat et les autres espèces animales après anastomose porto-cave.

La signification exacte de l'hyperammoniémie chez l'animal avec fistule d'Eck mérite d'être discutée. Il semble bien que le simple passage du sang portal directement dans la circulation générale ne suffise pas et qu'une altération de la cellule hépatique soit également nécessaire. C'est ainsi que, si l'on établit chez l'animal une transposition porto-cave, de telle sorte que le sang porte est dévié dans la veine cave inférieure et que le sang de retour de cette dernière passe dans le foie, montage décrit initialement par Child et coll. [14], les troubles observés sont mineurs et l'ammoniémie est plus basse que dans la fistule d'Eck (Silen et coll. [63]). Une récente expérimentation d'artérialisation du bout supérieur de la veine porte après anastomose porto-cave termino-latérale (Griffen et coll. [32]), plaide également en faveur de cette notion : l'élévation de l'ammoniémie est, chez de tels animaux, moins importante que chez l'animal avec fistule d'Eck. De tels faits expérimentaux doivent être rapprochés de ceux observés au cours des hypertensions portales par blocs extrahépatiques, donc avec foie normal, où il n'y a pas d'hyperammoniémie.

2. — Etude des transaminases glutamo-pyruviques du sérum (*T. G. P. S.*).

Les modifications de la vascularisation du parenchyme hépatique, qu'entraîne l'anastomose porto-cave, sont susceptibles de produire des lésions cellulaires. On a cherché à mettre en évidence ces dernières par une étude des transaminases sériques.

Méthode. — Le dosage des transaminases G. P. S. a été étudié selon la méthode de Reitman et Frankel [59]. Un prélèvement de 0,2 ml de sang est nécessaire. Les dosages ont été effectués avant l'intervention et aux 2e, 4e, 16e, 25e, 37e et 50e jours.

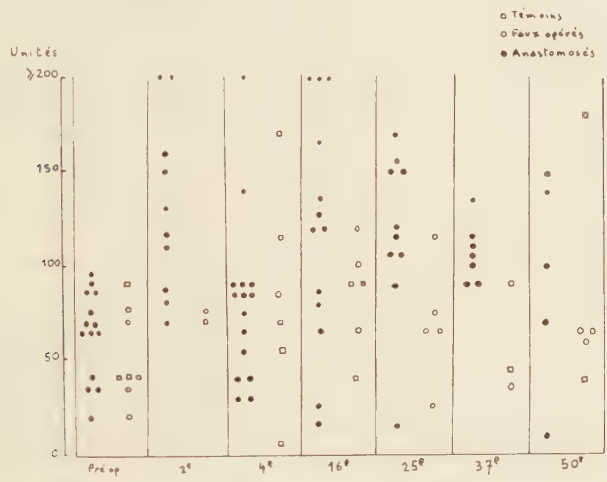

Fig. 8. — Valeurs des T. G. P. S. chez les rats normaux et chez les rats anastomosés aux 2e, 4e, 10e, 25e, 37e et 50e jours après l'opération.

Résultats. — Le détail des résultats est indiqué dans la figure 8. Le taux des transaminases G. P. S. du rat normal, déterminé sur 22 rats examinés avant l'intervention est supérieur à celui de l'homme : en moyenne 60 unités avec des valeurs extrêmes de 10 à 98 unités.

Chez le rat, après anastomose porto-cave, on observe une augmentation des transaminases : la valeur moyenne est, entre le 16e et le 50e jour, de 108 unités. Si l'on considère que 100 unités est la valeur supérieure de la normale, au 2e et au-delà du 16e jour, plus de la moitié des animaux ont un taux de transaminases supérieur à cette valeur : une telle proportion est hautement significative (tableau III). Il n'y a pas de différence entre le taux de transaminases des rats anastomosés dont l'évolution est fatale et de ceux qui survivront.

Commentaires. — Deux points méritent d'être discutés : l'augmentation postopératoire immédiate des transaminases et l'évolution ultérieure. On observe, chez le rat, au 2e jour après anastomose porto-

Tableau III. — *Anomalies du taux de T. G. P. S. observées chez les rats normaux et chez les rats anastomosés aux 2e, 4e. 16e, 25e, 37e et 50e jours.*

	Nombre de rats étudiés	Nombre de rats dont le taux de T.G.P.S. dépasse 100 unités	Pourcentage	Comparaison avec les rats normaux	
				P	Signification
Rats normaux...	22	0	0	—	—
Rats anastomosés (2e jour).....	10	7	70	< 0,001	+++
Rats anastomosés (4e jour).....	14	2	14	> 0,05	0
Rats anastomosés (16e jour).....	12	8	67	< 0,001	+++
Rats anastomosés (25e jour).....	10	8	80	< 0,001	+++
Rats anastomosés (37e jour).....	7	5	71	< 0,001	+++
Rats anastomosés (50e jour).....	5	3	60	< 0,01	++

cave, des valeurs élevées de transaminases. Cette augmentation post-opératoire immédiate semble transitoire puisqu'au 4e jour, les transaminases sont revenues dans la zone de normalité. Chez le chien, un fait identique a été constaté (Masson et coll. [54]) : élévation rapide des transaminases après clampage porte et retour lent à la normale. Ces anomalies des transaminases sont dues à la brusque privation hépatique de sang porte.

Après le retour à la normale du 4e jour, on observe, chez le rat anastomosé, une nouvelle augmentation des transaminases : cette élévation est lente et atteint, semble-t-il, un maximum vers le 16e, 25e jour. Par la suite, il semble que l'on remarque une lente diminution. Ce retour à la normale des transaminases, observé vers le 50e jour, chez le rat, après anastomose porto-cave, est à rapprocher de l'amélioration de la BSP constatée à la même date (voir plus loin).

3. — Etude des protides sériques.

Il est un fait établi depuis Whipple et coll. [67] que la fistule d'Eck chez l'animal entraîne des perturbations des protides sanguins.

Méthode. — Le dosage des protides totaux a été effectué par une méthode densimétrique (Depraitère et coll. [19]). Les différentes fractions protidiques ont été déterminées par électrophorèse sur papier, après coloration par le bleu de bromophénol et analyse directe de la bande par photométrie ; les surfaces de la courbe sont mesurées par planimétrie ; on a considéré que ces surfaces étaient proportionnelles aux différentes fractions et aucune correction n'a été introduite ; les fractions globuliniques α_1 et α_2 ont été réunies. Un prélèvement de 0,2 ml est nécessaire. Les dosages ont été effectués avant l'expérience et les 16e, 37e et 50e jours.

Résultats. — Le détail des résultats est indiqué dans la figure 9. Chez le rat normal, les valeurs des protides totaux et des fractions protidiques, déterminées sur 22 animaux, sont un peu différentes de celles de l'homme normal : la sérum-albumine est plus basse, les autres fractions sont légèrement augmentées (tableau IV).

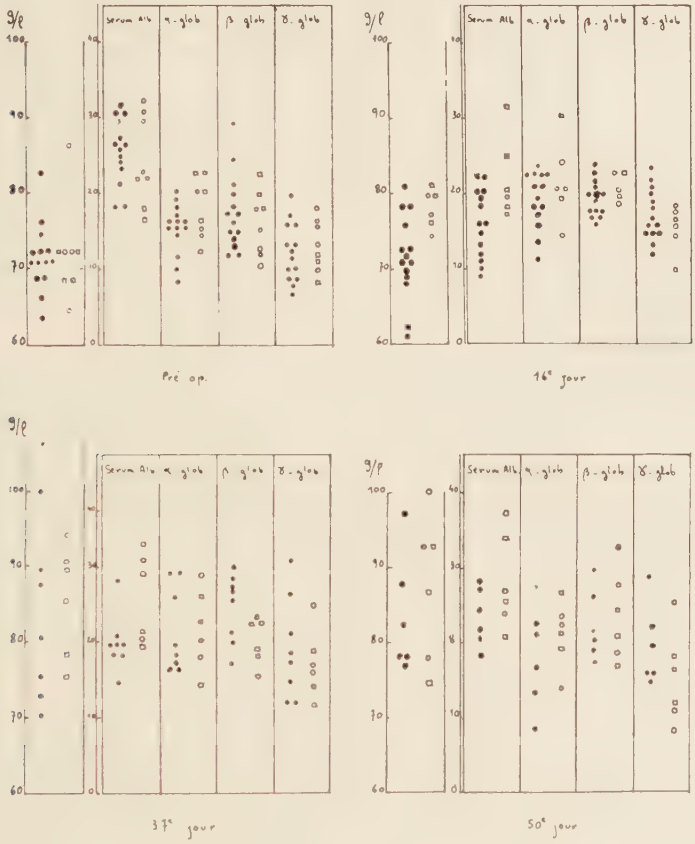

Fig. 9. — Protides totaux et fractions électrophorétiques exprimés en grammes par litre chez les rats normaux (préopératoire) et chez les rats anastomosés aux 16e, 37e et 50e jours après l'intervention.

Tableau IV. — *Taux des protides totaux et de leurs fractions électrophorétiques en grammes par litre chez le rat normal.*

PROTIDES TOTAUX	FRACTIONS ÉLECTROPHORÉTIQUES			
	albumine	α-globuline	β-globuline	γ-globuline
72,2 (64 à 86,5)	26,8 (16,5 à 32,5)	16 (8,5 à 23)	17,5 (10,5 à 30)	12 (6,5 à 19,5)

Après anastomose porto-cave, le taux des protides totaux est augmenté au 37e et au 50e jour : il est, à ces dates, chez près de la moitié des animaux, supérieur à 85 g (tableau V).

Tableau V. — *Anomalies des protides totaux observées avant l'intervention et aux 16e, 37e et 50e jours.*

	Nombre de rats étudiés	Nombre de rats dont le taux des protides est supérieur à 85 g/l	Pourcentage	Comparaison avec les rats normaux	
				P	Signification
Rats normaux avant anastomose porto-cave ..	14	0	0		
Rats après anastomose porto-cave (16e jour) .	14	0	0	—	0
Rats après anastomose porto-cave (37e jour) .	8	4	50	> 0,05	0
Rats après anastomose porto-cave (50e jour) .	6	2	33	> 0,20	0

La sérum-albumine est abaissée : un taux inférieur à 20 g/l est observé chez près des trois-quarts des animaux au 16e et au 37e jour : cette proportion est très significative (tableau VI). Au 50e jour, le taux de sérum-albumine est, en général, dans la zone de normalité.

Tableau VI. — *Anomalies de la sérum-albumine en grammes par litre, observées avant l'intervention et aux 16e, 37e et 50e jours.*

	Nombre de rats étudiés	Nombre de rats dont le taux de la sérum-albumine est inférieur à 20 g/l	Pourcentage	Comparaison avec les rats normaux	
				P	Signification
Rats normaux avant anastomose porto-cave ..	14	2	14	—	—
Rats après anastomose porto-cave (16e jour) .	14	10	71	< 0,05	+
Rats après anastomose porto-cave (37e jour) .	8	6	75	< 0,05	+
Rats après anastomose porto-cave (50e jour) .	6	1	17	> 0,02	0

Les α-globulines sont augmentées au 16e jour et sont dans la zone de normalité par la suite (tableau VII).

Tableau VII. — *Anomalies des α-globulines en grammes par litre, observées avant l'intervention et aux 16e, 37e et 50e jours.*

	Nombre de rats étudiés	Nombre de rats dont le taux des α-globulines est supérieur à 20 g/l	Pourcentage	Comparaison avec les rats normaux	
				P	Signification
Rats normaux avant anastomose porto-cave . .	14	1	7	—	—
Rats après anastomose porto-cave (16e jour) .	14	7	50	< 0,05	+
Rats après anastomose porto-cave (37e jour) .	8	3	37	> 0,10	0
Rats après anastomose porto-cave (50e jour) .	6	3	50	> 0,05	0

Les β-globulines sont augmentées au 37e jour : un taux supérieur à 20 g/l est observé chez plus des trois-quarts des animaux (tableau VIII).

Tableau VIII. — *Anomalies des β-globulines en grammes par litre, observées avant l'intervention et aux 16e, 37e et 50e jours.*

	Nombre de rats étudiés	Nombre de rats dont le taux des β-globulines est supérieur à 20 g/l	Pourcentage	Comparaison avec les rats normaux	
				P	Signification
Rats normaux avant anastomose porto-cave . .	14	4	29	—	—
Rats après anastomose porto-cave (16e jour) .	14	4	29	—	0
Rats après anastomose porto-cave (37e jour) .	8	7	87	< 0,05	+
Rats après anastomose porto-cave (50e jour) .	6	2	33	> 0,20	0

Les γ-globulines sont augmentées au 16e jour : plus de la moitié des animaux ont un taux de γ-globulines supérieur à 25 % des protides totaux (tableau IX) et sont dans la zone de normalité par la suite.

Commentaires. — Dans l'interprétation des résultats, il faut tenir compte des modifications observées chez les rats témoins. Des anomalies observées dans les deux groupes de rats, les anastomosés

TABLEAU IX. — *Anomalies des γ-globulines en grammes pour 100 g de protides, observées avant l'intervention et aux 16e, 37e et 50e jours.*

	NOMBRE DE RATS ÉTUDIÉS	NOMBRE DE RATS DONT LE TAUX DES γ-GLOBULINES EST SUPÉRIEUR A 25 %	POURCENTAGE	COMPARAISON AVEC LES RATS NORMAUX	
				P	Signification
Rats normaux avant anastomose porto-cave . .	14	1	7	—	—
Rats après anastomose porto-cave (16e jour) .	14	8	57	< 0,01	++
Rats après anastomose porto-cave (37e jour) .	8	3	37	> 0,10	0
Rats après anastomose porto-cave (50e jour) .	6	2	33	> 0,20	0

comme les témoins, peuvent être imputées à d'autres phénomènes qu'à l'anastomose porto-cave (prises de sang répétées, anesthésie). C'est ainsi que l'élévation de la protidémie constatée au 37e et au 50e jour est vraisemblablement un phénomène artificiel, car elle est observée également dans le groupe des témoins et des faux opérés.

La nette diminution de la sérum-albumine au 16e et au 37e jour après anastomose porto-cave, chez le rat, concorde avec les observations antérieures chez le chien (Silen et coll. [63], Harper et coll. [37]). Ce fait, bien établi actuellement, est à rapprocher de l'hypoalbuminémie très importante, atteignant 11 g/l et 8,5 g/l des deux cas d'anastomose porto-cave chez l'homme normal de Hubbard [41]. Toutefois, on observe, chez le rat anastomosé, au 50e jour après l'intervention, un retour de la sérum-albumine à un taux proche de la normale : cela n'est pas un artéfact dû au fait que seuls subsistent, à cette date, les rats dont l'évolution a été favorable puisque au 16e jour, il n'y a pas de différence significative entre les valeurs de la sérum-albumine des rats qui survivent et de ceux qui mourront. Couinaud et coll. [16] font une constatation analogue chez le chien : ils observent à partir de la troisième semaine après anastomose porto-cave, une ascension de la sérum-albumine suivie même par une hyperalbuminémie.

L'augmentation des α-globulines qui se manifeste au 16e jour ne semble pas un fait caractéristique de l'anastomose porto-cave puisqu'elle s'observe également chez les rats témoins. Chez le chien, on a signalé des modifications inverses des α-1 et des α-2-globulines : élévation brève et inconstante des α-1-globulines à la 3e et à la 4e semaine, baisse progressive et durable des α-2-globulines (Couinaud et coll. [16]). Il est possible que la mesure groupée des α-globulines que nous avons effectuée n'ait pas permis d'observer pareilles modifications.

La légère augmentation des β-globulines au 37e jour n'est pas significative. Il est cependant à noter que les deux animaux chez

lesquels à cette date, on observe la valeur la plus élevée de β-globulines, sont ceux chez lesquels, au même moment, la cholestérolémie est la plus élevée. Il serait tentant d'attribuer l'augmentation des β-globulines à une élévation des lipides sanguins et du cholestérol qui leur est rattaché. Mais, chez le rat normal (Cottet et coll. [15]), les lipides et le cholestérol sanguin sont liés aux α-globulines ; toutefois, dans certaines circonstances (rats thyroïdectomisés), on observe l'apparition de lipides dans la zone des β-globulines (Cottet et coll. [15]).

L'augmentation des γ-globulines au 16e jour ne semble pas un phénomène artificiel puisqu'elle n'est pas retrouvée dans le groupe des rats témoins. Cette modification des γ-globulines est aussi observée par Couinaud et coll. [15], mais Silen et coll. [63], également chez le chien, ne notent aucune modification significative.

En définitive, ayant fait la part des modifications dues à des phénomènes artificiels, il paraît bien établi que les perturbations des protides sériques, observées chez le rat après anastomose porto-cave, soient :

— au 16e jour : une hypo-albuminémie très nette, peut-être une augmentation des α-globulines et une augmentation relative des γ-globulines.

— au 37e jour : une correction incomplète de l'hypo-albuminémie, une normalisation du taux des α-globulines, peut-être une élévation du taux des β-globulines et une baisse relative des γ-globulines.

— au 50e jour : les différentes fractions protidiques sont revenues à des taux normaux.

La chute de la sérum-albumine semble le phénomène le plus important par son intensité. Il témoigne d'une altération de la fonction hépatique. Knutti et coll. [45] l'expliquent par la diminution de la capacité de former des nouvelles protéines. La même notion ressort des travaux de Whipple et coll. [67] : la production des protéines plasmatiques est réduite au dixième de la normale chez le chien avec fistule d'Eck soumis à une hypoprotéinémie, seule ou combinée à une anémie. Chez le rat, on assiste ultérieurement à un retour dans la zone de normalité. Ce phénomène est à rapprocher de ce que l'on observe pour la BSP.

Aucune explication satisfaisante ne peut être donnée pour l'augmentation des γ-globulines.

4. — Etude de la cholestérolémie.

Les modifications du cholestérol sanguin dans les syndromes de déficit cellulaire hépatique (Fauvert [25]) incitaient à l'étudier dans la fistule d'Eck expérimentale.

Méthode. — Le dosage du cholestérol total a été pratiqué selon la technique de Bloor [9]. Un prélèvement de 1 ml de sang est nécessaire. Les dosages ont été pratiqués avant l'expérience et les 9e, 16e, 37e et 50e jours après l'intervention.

Résultats. — Le détail des résultats est indiqué dans la figure 10. Le taux du cholestérol, chez le rat normal, est plus faible que chez l'homme : les moyennes déterminées sur 22 rats sont de 0,55 g/l pour le cholestérol total. Après anastomose porto-cave, on n'observe aucune modification du cholestérol total au 9e et au 16e jour. Par la suite, au 37e et au 50e jour, il semble se manifester une élévation du cholestérol total chez les rats anastomosés : près du tiers des animaux ont un taux de cholestérol total supérieur à 0,80 g/l : mais cette proportion n'est pas significative (tableau X).

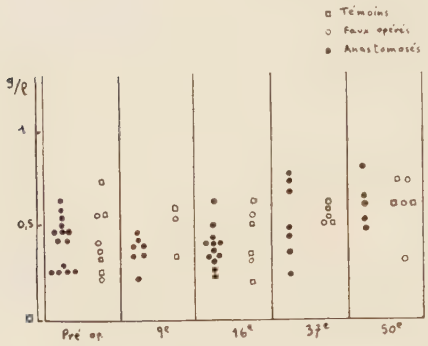

Fig. 10. — Valeurs du cholestérol total chez les rats normaux et chez les rats anastomosés aux 9e, 16e, 37e et 50e jours après l'intervention.

Tableau X. — *Anomalies du cholestérol total observées avant l'intervention et aux 9e, 16e, 37e et 50e jours.*

	Nombre de rats étudiés	Nombre de rats dont le taux de cholestérol total est supérieur à 0,80	Pourcentage	Comparaison avec les rats normaux	
				P	Signification
Rats normaux.....	14	0	0	—	—
Rats anastomosés (9e jour)..	7	0	0	—	0
Rats après anastomose porto-cave (16e jour).	12	1	8	—	0
Rats après anastomose porto-cave (37e jour).	7	2	29	= 0,10	0
Rats après anastomose porto-cave (50e jour).	5	2	40	> 0,05	0

Commentaires. — Il semble que l'on observe chez le rat après anastomose porto-cave, une élévation passagère du cholestérol. Cette augmentation est difficile à expliquer : elle semble aller de pair avec une augmentation des β-globulines observée à la même période (voir plus haut : étude des protides). Cette constatation, si elle est confirmée, est différente de celle de Winter et coll. [69] qui concluent à une chute du taux du cholestérol sanguin et des lipides, chez le chien avec fistule d'Eck. Ces auteurs signalent également

l'impossibilité de déclencher chez cet animal, une hyperlipémie même avec une ration de graisse double de celle qui entraîne une augmentation des lipides sanguins chez l'animal normal. Auvert [2] n'observe que peu de variations du cholestérol total ; chez un chien, paradoxalement, le cholestérol estérifié augmente. Il est difficile, devant des résultats aussi contradictoires, de conclure.

5. — Etude de la masse sanguine.

Une étude de la masse sanguine a été entreprise chez le rat après anastomose porto-cave afin d'évaluer les modifications protidiques et hématologiques.

Méthodes. — Le volume sanguin a été mesuré par la méthode habituelle des hématies marquées au chrome radioactif (Loverdo [51]). 2 à 3 ml de sang sont prélevés chez un rat normal. 0,25 ml de cet échantillon de

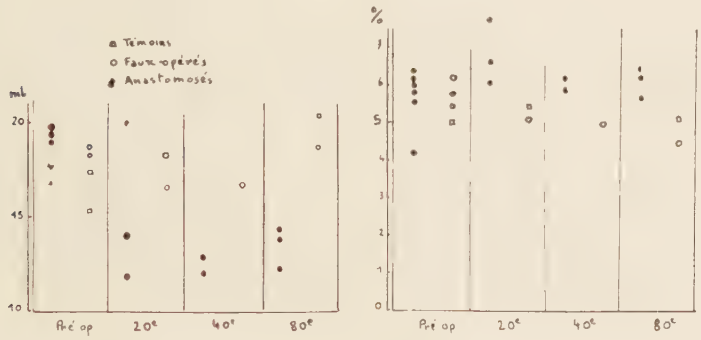

Fig. 11. — Volume sanguin total en valeurs absolues (a) et rapporté au poids corporel (b) chez les rats normaux et chez les rats anastomosés aux 20e, 40e et 80e jours après l'intervention.

sang dont les hématies ont été marquées au Cr^{51} sont injectés dans la veine dorsale du pénis des rats étudiés. Vingt à trente minutes après l'injection (1), est prélevé, par ponction rétro-oculaire, 1 ml de sang dont la radioactivité est déterminée et qui est également utilisé pour la mesure de l'hématocrite par centrifugation à 6 200 tours pendant vingt-cinq minutes. Pour les examens ultérieurs, un prélèvement de sang est effectué avant l'injection pour déterminer la radioactivité résiduelle.

Ces examens ont été pratiqués avant l'anastomose et les 20e, 40e et 80e jours.

Résultats. — Le détail des résultats est indiqué dans la figure 11.

Chez le rat normal, les valeurs moyennes du volume sanguin déterminées sur 10 animaux pesant de 280 à 345 g, avec en moyenne 314 g, sont indiquées dans le tableau XI.

(1) Il a été vérifié préalablement, qu'au bout de ce temps, le mélange était achevé.

Chez le rat anastomosé, le volume sanguin total paraît diminuer (fig. 11 *a*), mais cette diminution semble moins importante que celle du poids corporel puisque le volume sanguin total rapporté au poids corporel augmente (fig. 11 *b*). Toutefois, le faible nombre d'animaux étudiés ne permet pas d'affirmer ces faits.

Tableau XI. — *Valeurs moyennes du volume sanguin chez le rat normal.*

	VALEURS ABSOLUES (en ml)	POURCENTAGE DE POIDS CORPOREL
Volume sanguin total	17,64	5,64
Volume globulaire	9,10	2,91
Volume plasmatique	8,54	2,73

Commentaires. — L'augmentation relative du volume sanguin rapporté au poids corporel, si elle existe, serait en accord avec l'augmentation des protides totaux (voir : étude des protides). Un tel phénomène ne serait d'ailleurs pas spécifique de l'anastomose porto-cave : l'amaigrissement, important chez les rats anastomosés, portant sur une plus forte proportion de graisse que de tissus actifs, entraîne une augmentation relative de « la masse tissulaire active ». Or, celle-ci est proportionnelle au volume sanguin (Doornenbal et coll. [22]). C'est ainsi que cet auteur observe, chez le rat amaigri par un régime restrictif, un volume sanguin total en pour cent de poids corporel supérieur à celui du rat soumis à un régime normal.

6. — Etude de la coagulation.

Dans le bilan des perturbations hépatiques de l'anastomose porto-cave expérimentale, le complexe prothrombique a été étudié. Cette étude s'est heurtée à de grandes difficultés.

Méthodes. — Le temps de Quick a été déterminé selon les techniques d'Owren et de Koller, telles qu'elles sont décrites par Soulier et Larrieu [65]. Toutefois, on a utilisé une thromboplastine humaine et non de rat, comme il aurait été préférable. Les résultats sont exprimés en pour cent par rapport à un plasma témoin.

Un prélèvement de 1 ml de sang est nécessaire : ce prélèvement est effectué par ponction rétro-oculaire à l'aide d'une pipette siliconée. Le sang est recueilli dans un tube siliconé contenant 0,1 ml de citrate de soude. Les examens ont été effectués avant l'expérience et les 5e, 12e, 25e et 50e jours.

Résultats. — Le faible nombre de cas dont il est fait état tient aux échecs des prélèvements : malgré les précautions (tube siliconé, pipette siliconée et citratée), si le prélèvement se fait lentement, un début de coagulation le rend inutilisable.

Le détail des résultats est indiqué dans la figure 12.

Chez le rat, après anastomose porto-cave, on observe aux 12e, 25e et 50e jours, une diminution du taux de prothrombine : au 25e jour, la proportion d'animaux dont le taux de prothrombine est inférieur à 70 % est égale à la moitié : cette proportion est significative.

Commentaires. — Il ne semble pas que l'étude de la coagulation ait été pratiquée chez l'animal avec fistule d'Eck. Chez le rat, on a observé dans les semaines qui suivent l'anastomose une diminution du taux de prothrombine avec, peut-être, une légère remontée au 50e jour. Cette modification du taux de prothrombine peut être expliquée par une diminution de la sécrétion biliaire signalée chez

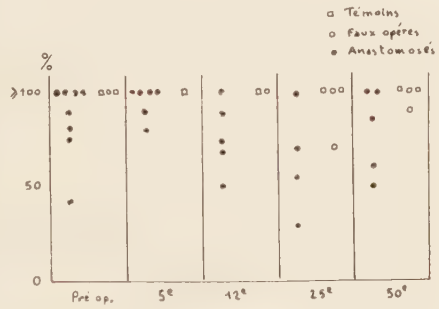

Fig. 12. — Taux de prothrombine observés chez les rats normaux et chez les rats anastomosés aux 5e, 12e, 25e et 50e jours après l'intervention.

l'animal avec fistule d'Eck (Smith et Whipple [64]), ou par un déficit cellulaire hépatique ; en faveur de ce dernier, témoignent les autres altérations du fonctionnement hépatique : baisse de la sérum-albuline, diminution de la clearance de la BSP.

7. — Etude de la clearance de la brome-sulfone-phtaléine (BSP).

La BSP introduite dans l'espace intravasculaire est captée par les cellules épithéliales du foie et rejetée dans la bile. Son élimination peut être quantitativement appréciée en en mesurant la clearance fractionnelle (K).

Méthode. — La clearance fractionnelle de la BSP (5 mg/100 g) a été déterminée suivant la méthode décrite par Berthelot et coll. [7].

Résultats. — Le détail des résultats est indiqué dans la figure 13.

Chez le rat normal (rats étudiés avant l'intervention), la clearance fractionnelle de la BSP est comprise entre 0,12 et 0,21 : cela signifie que 12 à 21 % du volume sanguin total sont complètement épurés de la BSP qu'ils contiennent en une minute.

Au 10e jour après l'anastomose, chez près de la moitié des animaux K est inférieur à 0,12 : cette proportion de rats anastomosés est très significative (tableau XII). Au 30e jour après l'anastomose, on observe la même proportion de rats anormaux (tableau XII). Mais, au 30e jour, chez un rat seulement, K est inférieur à 0,12 ; les valeurs de K observées à cette période ne diffèrent pas significativement des valeurs initiales (tableau XII).

Fig. 13. — La clearance fractionnelle de la BSP (K) chez les rats normaux et chez les rats anastomosés aux 10e, 30e et 50e jours après l'intervention.

Chez les rats ayant subi une fausse intervention et chez les animaux témoins, ont n'a pas observé de modification de K.

Commentaires. — La diminution de la clearance fractionnelle de la BSP après anastomose porto-cave chez le rat était un phénomène prévisible. Chez le chien on constate assez régulièrement, après anastomose, une augmentation de pourcentage de rétention à la 30e minute (Harper et coll. [37], Preshaw et coll. [58]), une diminution de la clearance absolue par la méthode de la perfusion constante (Silen et coll. [63]) et une diminution de la clearance fractionnelle (Donovan et coll. [21]).

Chez l'homme cirrhotique, on observe souvent une diminution de la clearance fractionnelle de la BSP (Fauvert et coll. [28]).

La diminution de la clearance fractionnelle de la BSP peut être due soit à une diminution du débit sanguin hépatique, soit à une diminution de l'efficacité d'épuration du foie. La diminution du débit sanguin hépatique paraît évidente puisqu'on supprime le flux sanguin portal. Chez le chien, on observe une diminution de 50 % environ du débit sanguin hépatique après anastomose porto-cave (Hallett et coll. [35]). Chez l'homme cirrhotique, on observe égale-

Tableau XII. — *Anomalies de la clearance de la BSP observées avant l'intervention et aux 10e, 30e et 50e jours après l'intervention.*

	Nombre de rats étudiés	Nombre de rats dont la clearance de la BSP est inférieure à 0,12	Pourcentage	Comparaison avec les rats normaux	
				P	Signification
Rats normaux...	13	0	0	—	—
Rats anastomosés (10e jour).....	13	7	54	< 0,01	++
Rats anastomosés (30e jour).....	8	4	50	< 0,05	+
Rats anastomosés (50e jour).....	5	1	20	> 0,20	0

ment une diminution importante du débit sanguin hépatique après anastomose (Fauvert et coll. [27]). Chez le rat, le débit sanguin hépatique n'a pas été mesuré après anastomose, mais il est à prévoir, étant donné le fin calibre de l'artère hépatique, que la diminution doit être plus importante encore pour le chien ou l'homme cirrhotique où l'artère hépatique est généralement volumineuse. Cependant, on ne peut manquer d'être frappé par la relative discrétion des anomalies de la clearance fractionnelle de la BSP qui ont été observées : ainsi, au 10e jour après l'anastomose, chez près de la moitié des rats anastomosés, la clearance est normale. De même, chez le chien, la diminution de l'élimination de la BSP après anastomose porto-cave est modérée (Silen et coll. [63], Preshaw et coll. [58]). Chez le cirrhotique, il arrive également que la clearance fractionnelle de la BSP ne s'abaisse pas après anastomose porto-cave (Fauvert et coll. [28]). On est donc conduit à admettre qu'après anastomose porto-cave, la chute du débit sanguin hépatique est plus ou moins parfaitement compensée par une élévation de l'efficacité d'épuration du foie. Chez le chien, d'après la comparaison des concentrations de la BSP dans le sang périphérique et dans le sang sus-hépatique observées après anastomose porto-cave (Hallett et coll. [35]), il semblerait que l'efficacité d'épuration du foie soit augmentée. Chez l'homme cirrhotique, on observe quelquefois une augmentation de l'efficacité d'épuration du foie pour la BSP après anastomose porto-cave (Fauvert et coll. [28]). Ces faits sont évidemment à rapprocher de l'augmentation de l'efficacité d'épuration du foie cirrhotique pour les particules d'or colloïdal radioactif, que l'on observe très régulièrement après anastomose porto-cave (Fauvert et coll. [27], Benhamou et coll. [4]). La même hypothèse que celle avancée pour l'or colloïdal peut être proposée : le ralentissement circulatoire permettrait une meilleure captation de la BSP par les cellules parenchymateuses du foie. Une telle hypothèse implique, évidemment, que la fonction cellulaire d'épuration de la BSP soit normale. Son déficit entraînerait une diminution de l'efficacité d'épuration (Fauvert et coll. [26]). Aussi en arrive-t-on à admettre que la suppression du flux sanguin portal n'entraîne pas d'insuffisance hépato-cellulaire, ou bien une insuffisance hépato-cellulaire sans altération de la fonction d'élimination de la BSP. Un tel type d'insuffisance hépato-cellulaire n'est pas inconcevable mais serait tout à fait original puisqu'en pathologie humaine ou expérimentale, il semble bien que l'élimination de la BSP soit la fonction cellulaire la plus fréquemment touchée (Fauvert et coll. [26]).

Un autre point mérite d'être discuté : l'augmentation de la clearance fractionnelle de la BSP du rat à partir du 30e jour après l'anastomose porto-cave. Le groupe étudié au 50e jour est, évidemment, trop peu nombreux pour autoriser une conclusion formelle : mais il semble que la clearance des rats survivants tende alors à se normaliser (fig. 13 et tableau XII).

Pour expliquer cette augmentation de la clearance, les deux seules hypothèses sont une augmentation du débit sanguin hépatique ou une augmentation de l'efficacité d'épuration (K = DSHF.E). La première hypothèse impliquerait soit un développement de la vasculari-

sation artérielle, soit l'apparition d'une circulation veineuse hépatopète. Le premier phénomène a été signalé chez le chien porteur d'une fistule d'Eck où la diminution du flux sanguin hépatique est égale à 50 % alors que chez le chien normal, le flux sanguin portal représente 80,5 % et 19,5 % celui de l'artère hépatique (Hallett et coll. [35]). Le deuxième phénomène a également été constaté chez le chien après anastomose porto-cave (Freeman [31], Aimard et coll. [1]). Chez un rat où une splénoportographie a été faite deux mois après l'anastomose, on n'a pas mis en évidence une circulation hépatopète : toutefois, il est possible qu'une telle circulation échappe à cet examen. La seconde hypothèse, celle d'une augmentation de l'efficacité d'épuration du foie, ne peut être exclue : il s'agirait alors d'une nouvelle exagération du phénomène qui semble se produire chez les animaux porteurs d'une fistule d'Eck (voir chapitres précédents).

Les modifications de la clearance de la BSP après anastomose soulèvent donc toute une série de problèmes qu'il est difficile de résoudre dans l'ignorance où l'on est du débit sanguin hépatique du rat. Si, dans l'état actuel des techniques, il paraît difficile de mesurer le débit sanguin hépatique du rat anastomosé, des renseignements intéressants pourraient être fournis en couplant la mesure de la clearance de la BSP avec celle d'une clearance kupffférienne, par exemple, la clearance de l'or colloïdal radioactif.

CHAPITRE VII

Lésions anatomiques

L'étude des éventuelles lésions anatomiques hépatiques et extra-hépatiques, chez le rat après anastomose porto-cave, a été pratiquée.

1. — Lésions extra-hépatiques.

Une nécropsie a été pratiquée chez tous les animaux morts : elle a comporté la vérification de l'anastomose porto-cave, le prélèvement du foie, la recherche de lésions extra-hépatiques : gastro-duodénales, intestinales, pulmonaires.

La vérification de l'anastomose a été aisée car les adhérences post-opératoires se sont révélées minimes. Elle a toujours trouvé une anastomose large à bords souples. Il n'a pas été observé de circulation collatérale patente, mais sa recherche macroscopique est de peu de valeur. Il faut, toutefois, noter que ces autopsies n'ont été pratiquées que chez des animaux dont l'évolution a été spontanément mortelle : il est possible que des constatations différentes puissent être faites chez les rats survivants. Chez aucun rat anastomosé, on n'a trouvé d'ulcère gastro-duodénal, dont on sait la fréquence chez le chien (Couinaud et coll. [16]), ni de lésions infectieuses pulmonaires souvent rapportées comme cause de la mort chez le singe (Zuidema et coll. [70]), chez le chien (Devic [20]).

2. — Lésions hépatiques.

Méthodes. — L'étude des modifications hépatiques a été pratiquée à l'aide de biopsies répétées : la première, au moment de l'intervention, avant la confection de l'anastomose, les autres, aux 12e, 30e et 50e jours. La technique de biopsies hépatiques effectuées après l'intervention est la suivante : sur l'animal anesthésié à l'éther, est pratiquée une courte incision abdominale de 1 cm dont la topographie varie (paramédiane droite ou gauche) afin d'éviter d'éventuelles zones adhérentielles et de ne pas faire le prélèvement en un endroit du parenchyme hépatique déjà biopsié. Un petit fragment de 1 à 2 mm³ est découpé au bord antérieur d'un des lobes hépatiques. Il n'est besoin d'aucune hémostase. La paroi est refermée en deux plans à la soie. Le fragment hépatique est laissé une heure dans une solution de Bouin alcoolique, puis mis dans l'alcool absolu.

Chez tous les animaux dont l'évolution a été mortelle, le foie a été prélevé, pesé après exsudation et biopsié. Aucun animal n'a été sacrifié et les prélèvements nécropsiques sont donc ceux d'animaux morts spontanément.

Résultats. — En raison de l'abord limité que donne la courte laparotomie pratiquée pour les biopsies, il n'a pas été possible d'observer les modifications macroscopiques du foie en cours de l'évolution. A la nécropsie des rats morts après anastomose porto-cave, le foie est, en général, plus pâle que normalement. Il est petit et son poids, chez les animaux morts au-delà du 30e jour, est très diminué : 3,75 g à 4,5 g. Le rapport poids du foie/poids du corps observé chez les rats anastomosés, est variable : en moyenne, 3,92 % avec des valeurs extrêmes de 3 % et 5,9 %.

Les lésions microscopiques. — Différentes lésions ont été systématiquement cherchées dans tous les prélèvements.

Les résultats sont résumés dans le tableau XIII, pour le groupe des rats anastomosés biopsiés (c'est-à-dire, toutes les biopsies faites après l'anastomose porto-cave au cours de l'évolution), le groupe des rats anastomosés morts (prélèvements nécropsiques) et le groupe des rats normaux (c'est-à-dire tous les prélèvements effectués avant l'anastomose et les prélèvements effectués au cours de l'évolution chez les témoins et les faux opérés).

Commentaires. — La diminution du poids du foie chez l'animal avec fistule d'Eck est un fait bien établi (Whipple et coll. [67], Silen et coll. [63]). Ce phénomène est retrouvé chez le rat anastomosé avec une particulière netteté. En effet, si l'on considère que le poids du foie du rat normal est de 3,3 % du poids du corps (Lee et Fisher [49]) à 4,1 % (Stephenson [66]), on peut estimer que le poids du foie de ces animaux morts, avant l'opération, était de 10 à 12 g (2). Cette diminution du foie après anastomose porto-cave atteint donc, chez le rat, plus de la moitié du poids initial. En fait, les animaux

(2) Le rapport poids du foie/poids du corps du rat normal est signalé comme étant très constant. Des valeurs variables en sont cependant données : Stephenson [66] : 4,1 ; René et Allibert [60] : 4,0 + 0,2 ; Higgins et Anderson [40] : 3,58 ; Lawrence et coll. [48] : 3,28 ; Lee et Fisher [49] : 3,3. Ne l'ayant pas déterminé dans le lot d'animaux utilisé ici, on a considéré les valeurs extrêmes.

Tableau XIII. — *Les lésions histologiques.*

	RATS NORMAUX	RATS ANASTOMOSÉS (BIOPSIES)	RATS ANASTOMOSÉS MORTS (NÉCROPSIES)
Congestion	Diffuse à prédominance centrolobulaire discrète (très fréquente)	Diffuse à prédominance centrolobulaire discrète (très fréquente)	Diffuse à prédominance centrolobulaire importante (9 rats sur 10)
Stéatose	0	0	0, sauf un animal (n° 14) : stéatose diffuse à prédominance centrolobulaire
Altérations nucléaires	Disséminées discrètes (très fréquentes)	Disséminées discrètes (très fréquentes)	Disséminées discrètes (très fréquentes)
Réaction portale :			
— infiltrats	Discrets (fréquents)	Discrets (fréquents)	Discrets (fréquents)
— sclérose	0	0	0, sauf 2 animaux (n° 23 et 14) : sclérose discrète lâche
Nécrose	Petits foyers nombreux disséminés (très fréquents)	Petits foyers nombreux disséminés (très fréquents)	Petits foyers nombreux disséminés (très fréquents), 2 animaux (n° 13 et 14) : larges foyers de nécrose
Réticulose kupfférienne	Discrète (fréquente)	Discrète (fréquente)	Très importante chez tous les animaux

ayant maigri, il semblerait plus juste d'étudier le rapport poids du foie/poids du corps au moment de la mort. Ce rapport est très variable et, pour certains animaux, supérieur aux valeurs habituellement données. Il est vraisemblable que ce rapport soit normalement plus élevé chez les animaux ayant maigri, comme en témoigneraient les valeurs élevées observées chez les rats morts accidentellement d'anesthésie. Dans ce cas, on observerait, chez le rat anastomosé, une diminution de la masse parenchymateuse hépatique supérieure à celle qu'entraînerait une simple dénutrition. Avant d'envisager les lésions histologiques, il est nécessaire de mettre à part un animal (rat n° 14) qui présente un ensemble de lésions très particulières (stéatose diffuse, sclérose diffuse, larges foyers de nécrose), car son évolution clinique est différente de celle des autres rats anastomosés : il est mort au 8e jour, avec un taux de transaminase très élevé ; l'autopsie a montré un foie augmenté de volume, rouge, congestif. Ce tableau ressemble à celui observé dans la déprivation sanguine totale du foie.

Cet animal excepté, les lésions hépatiques observées, chez les rats anastomosés, sont assez concordantes. Certaines lésions sont des phénomènes artificiels, puisqu'elles sont également retrouvées dans le groupe des témoins. La discrète congestion diffuse à prédominance centrolobulaire est très vraisemblablement en rapport avec l'anesthésie, les discrètes altérations nucléaires disséminées peuvent relever de la même étiologie. Il en est de même de nombreux petits foyers disséminés de nécrose cellulaire, des infiltrats portaux discrets qui sont souvent observés et de la très fréquente réticulose kupfférienne légère, dont aucune explication satisfaisante ne peut être donnée.

Certaines lésions sont particulières au rat après anastomose porto-cave, découvertes à l'autopsie chez tous les animaux de ce groupe : il s'agit d'une congestion portale importante à prédominance centrolobulaire comme on l'observe dans le foie de stase, d'une réticulose kupfférienne très importante. On n'observe, en général, pas de sclérose, ni de nécrose cellulaire. Il est à noter que ces lésions ne sont pas observées au cours de l'évolution quelle que soit son allure, mais seulement au moment de la mort. Leur apparition serait donc rapide.

Un fait très intéressant est l'absence constante de stéatose, également observée chez le rat par Lee et Fisher [49], alors que la stéatose est la lésion histologique la plus marquante du parenchyme hépatique après fistule d'Eck chez le chien (Fiessinger et coll. [29], Silen et coll. [63], Couinaud et coll. [16]). Elle a également été retrouvée dans les cas de fistule d'Eck chez l'homme de Hubbard [41]. Il y aurait donc, chez le rat, un retentissement histologique de l'anastomose porto-cave différent de ce qui est observé dans d'autres espèces.

CONCLUSIONS

Nous avons mis au point une technique d'anastomose porto-cave chez le rat par une suture vasculaire fine ; cette technique est satisfaisante car elle permet d'obtenir une anastomose large entre les deux vaisseaux. Sa réalisation est rapide et il est possible, dans les conditions matérielles habituelles, de pratiquer une expérimentation sur un lot important d'animaux. La mortalité opératoire est faible.

Des études préliminaires effectuées sur les conséquences de cette anastomose porto-cave expérimentale, il ressort que l'état de l'animal est considérablement altéré : amaigrissement important, évolution vers la mort en trois à sept semaines chez la moitié des animaux. Contrairement à ce que l'on observe chez le chien, les manifestations caractéristiques de l'intoxication carnée ne paraissent pas survenir chez le rat avec fistule d'Eck. Certaines modifications biologiques ont été constatées. L'ammoniémie est augmentée, probablement à cause du passage direct du sang portal dans la circulation générale. Une augmentation des transaminases sériques, une hypoalbuminémie importante, une légère diminution de la prothrombine, une chute de la clearance de la bromesulfonephtaléine sont observées et peuvent être considérées comme le témoin d'une altération du fonctionnement hépatique. Toutefois, cette altération est modérée et

paraît transitoire : en effet, chez les rats survivants, les anomalies biologiques disparaissent ou sont inconstantes au cinquantième jour après l'anastomose. Cette amélioration se traduit également par l'arrêt de l'amaigrissement et même, chez certains animaux, par une ascension de la courbe de poids.

L'explication de cette amélioration secondaire de la condition du rat après anastomose porto-cave est incertaine : deux hypothèses peuvent être avancées pour l'expliquer. La première hypothèse est que l'évolution normale de l'anastomose porto-cave chez le rat est une survie dans une condition assez médiocre et que des phénomènes surajoutés, telle une complication infectieuse, ont entraîné la mort de certains animaux affaiblis. La seconde hypothèse exprime l'opinion inverse : l'anastomose porto-cave entraîne la mort du rat mais, chez certains d'entre eux, un fait intervient qui contrarie cette évolution fatale. Ce phénomène est peut-être l'apparition d'une circulation collatérale hépatopète qui, rétablissant un retour de flux portal au foie, annule les effets de l'anastomose. Cette circulation de suppléance a été observée chez le chien et certains auteurs (Bollman [10], Freeman [31], Aimard et coll. [1]) lui font jouer un grand rôle dans la bonne tolérance de l'anastomose que certains de ces animaux manifestent. Bollman et coll. [11] ont montré, sur une série expérimentale importante, que chez tous les chiens qui ont eu une évolution fatale, l'anastomose était perméable et qu'il n'existait pas de circulation de suppléance alors que chez tous ceux qui vivaient dans une condition normale, une circulation collatérale pouvait être mise en évidence. Un tel phénomène peut exister chez le rat après anastomose porto-cave encore que, ni les autopsies (voir chapitre VII), ni la splénoportographie (voir chapitre IV) ne l'aient montré. Mais on sait combien il peut être difficile de mettre en évidence ces vaisseaux collatéraux, chez le chien (Aimard et coll. [1]), à plus forte raison, chez le rat. Il expliquerait bien la réascension que l'on observe sur la courbe de poids de certains rats, également l'amélioration secondaire, chez les survivants, des fonctions biologiques (voir chapitre VI). Une telle circulation collatérale apparaîtrait précocement après l'anastomose, comme en témoigne la diminution, avant le 25e jour, de la perte de poids des animaux qui survivront.

Un dernier point doit être discuté : l'explication du développement, chez certains animaux seulement, de cette circulation de suppléance. Une hypothèse peut être avancée : l'existence après l'établissement de l'anastomose porto-cave d'une pression portale élevée, même légèrement, susciterait le développement de vaisseaux collatéraux hépatopètes, l'augmentation de la pression portale étant due à une anastomose d'emblée étroite ou à une anastomose dont le calibre se rétrécit par sclérose ou thrombose. Ceci fait alors intervenir le calibre de l'anastomose porto-cave : plus elle est large, plus la pression portale est basse, plus les chances d'apparition d'une circulation hépatopète sont faibles et plus la tolérance de la fistule d'Eck par l'animal est mauvaise. A la notion de pression portale, peut-être faudrait-il substituer celle de gradient de pression porto-cave. Ce qui donnerait quelque lumière sur les troublantes expériences de Bollman [10] : la ligature de la veine cave inférieure au-dessus de l'anastomose chez un chien avec fistule d'Eck entraîne une amélioration, alors que la ligature de la veine cave inférieure au-

dessous de l'anastomose entraîne une aggravation de la condition de l'animal. L'étude des anastomoses porto-caves calibrées chez le rat, que nous projetons d'entreprendre, serait peut-être en mesure de fournir d'utiles renseignements sur les rapports de la pression portale après fistule d'Eck et du développement de la circulation collatérale, sur les corrélations de cette dernière avec l'évolution clinique.

Il va sans dire que de telles conclusions s'appliquent à l'anastomose porto-cave expérimentale chez l'animal à foie normal et à système porte normal et non à l'anastomose porto-cave thérapeutique humaine, tant les conditions hémodynamiques de la cirrhose et des blocs extra-hépatiques sont différentes.

D'utiles renseignements pourront sans doute être tirés de la comparaison de ces conséquences de l'anastomose porto-cave chez le rat normal avec celles de l'anastomose porto-cave chez le rat rendu cirrhotique.

APPENDICE I

La fistule d'Eck

Il nous a semblé utile de donner ici une traduction de l'article original de N. Eck [1] car, paru en russe, dans le « Journal Médical Militaire » de Saint-Pétersbourg, en 1877, ce travail est peu connu. Nous nous sommes servis de la traduction anglaise de Child [2].

A propos de la ligature de la veine porte
Note préliminaire par le Dr. N. Eck

Si la veine porte d'un chien est liée après avoir assuré au flux sanguin portal un libre passage dans la veine cave inférieure, cette modification dans la direction du flux sanguin et cette privation du foie de sang portal n'entraîne aucun trouble sérieux dans l'organisme. L'animal récupère après une telle opération, son état nutritionnel s'améliore graduellement et il reste, par la suite dans un état de santé parfait. Au moyen de nombreuses expériences, comprenant plus de 60 vivisections, j'ai mis au point une méthode commode pour établir une fistule entre les deux veines citées plus haut.

Par trois lignes longitudinales de suture à la soie fine, j'ai suturé le bord gauche de la face antérieure de la veine cave inférieure au bord gauche de la face postérieure de la veine porte. Puis, j'ai suturé le bord droit de la face postérieure de la veine porte au bord droit la face antérieure de la veine cave inférieure à l'aide de sutures identiques et symétriques aux trois précédentes.

Suturés de cette façon, les veines s'affrontent sur une surface approximativement égale. Au niveau des surfaces ainsi délimitées par les deux rangées de sutures, une fistule est pratiquée entre les deux veines à l'aide d'une incision longitudinale. La pression intravasculaire oppose les lèvres de l'incision d'une veine contre les lèvres de l'incision de l'autre de telle sort qu'une hémorragie est évitée.

Pour l'incision des veines, j'ai inventé de petits ciseaux coudés dans un même plan. A la pointe de chacune des lames de ces ciseaux est soudé un long et fin fil d'argent se terminant par une aiguille.

Une fois achevée, la première rangée de sutures par lesquelles le bord gauche des veines est cousu et avant de faire le deuxième rang de sutures, on détermine approximativement la place de l'incision de chaque veine. Sur toute la longueur de cette incision, on introduit dans chaque veine les fils métalliques partant de l'extrêmité des ciseaux, de telle manière que l'aiguille et son fil, qui sont introduits dans la lumière de la veine au niveau de l'extrémité inférieure de la suture, en ressortent au niveau de l'extrémité supérieure. Une fois les deux fils ainsi passés dans les veines, le flanc droit des vaisseaux est suturé. En tirant sur les fils, on introduit par en bas les ciseaux entrouverts dans l'espace entre les deux veines. Les lames des ciseaux suivent les fils et entrent dans chaque veine. Les parois des vaisseaux sont sectionnées par de légers mouvements des lames de ciseaux en allant du point d'entrée des fils au point de sortie. La fin de la section est indiquée par la libre mobilisation des ciseaux dans les deux veines. Les ciseaux, ainsi que les fils, sont ensuite

retirés. La veine porte est liée à son entrée dans le foie au moyen d'un fil préalablement mis en place. La cavité abdominale est nettoyée du sang qu'elle contient et soigneusement refermée.

J'ai opéré selon cette technique 8 chiens. Parmi eux, 1 n'a pas survécu vingt-quatre heures et 6 ont survécu de deux à sept jours. Un qui a été opéré le 28 mai, se rétablit complètement et vécut dans le laboratoire pendant deux mois et demi. Du fait d'une faute d'attention, il se sauva le 10 août. La cause de la mort dans les 7 cas mentionnés ci-dessus fut une péritonite ou un volvulus de l'intestin et de l'épiploon.

Des caillots dans la veine splénique furent trouvés dans 2 cas seulement dans lesquels la longueur de l'incision ne dépassait pas 1 cm ; dans un de ces cas, il y avait une occlusion de la veine avec augmentation de volume de la rate. Cette occlusion ne survient pas lorsque la fistule a 1,5 à 2 cm de long et le retour veineux des viscères abdominaux n'est pas perturbé.

Cette communication préliminaire a été suscitée par le travail de Lautenbach « Sur une nouvelle fonction du foie » eque j'ai lu dans la « Revue de Journaux » du « Journal Médical Militaire » de Juillet de cette année.

J'ai pratiqué ces expériences dans le but de résoudre certains problèmes physiologiques et, également, de déterminer s'il était possible de traiter certains cas d'ascite mécanique en établissant une telle fistule.

Je considère que la principale raison de douter qu'une telle opération puisse être menée à bien chez l'homme a été levée puisqu'il est établi que le sang de la veine porte, sans aucun danger pour l'organisme, peut être dévié directement dans la circulation générale et ceci à l'aide d'une intervention parfaitement sûre.

J'ai accompli les 8 expériences rapportées dans le laboratoire du Professeur I. R. Tarchanow. J'ai dû surseoir à de nouvelles expérimentations, car je suis appelé à rejoindre l'armée.

25 Septembre-7 Octobre 1877

BIBLIOGRAPHIE

[1] Eck Nikolai Vladimirovitch (1847). K. voprosu o perevyazkie vorotnois veni. Predvaritelnoye soobshtohjenye. *Voenno. Med. Zhur*, 1877, **130**, 1-2.
[2] Child (C. G. III). Eck's fistula. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1953, **96**, 375-376.

APPENDICE II

Expériences Annexes

A côté de la série expérimentale étudiée dans ce travail, d'autres expériences ont été réalisées, portant sur la veine porte et l'artère hépatique chez le rat. Leurs résultats sont rapportés ici.

Ligature de la veine porte (pratiquée sur près de dix animaux)

La ligature aiguë de la veine porte entraîne constamment la mort de l'animal en une heure trente à deux heures dans un tableau de collapsus. A l'autopsie, les différentes veines du système porte sont dilatées, la rate est doublée de volume et turgescente. Il existe un infarctus d l'intestin grêle, prédominant, semble-t-il, au niveau de l'iléon.

Ligature de l'artère hépatique (pratiquée sur deux animaux)

Il a été procédé de la façon suivante : la veine porte est disséquée dans le petit épiloon et libérée, du confluent splénomésentérique au hile. Le cholédoque, fin canal jaunâtre translucide, situé sur le bord gauche de la veine porte, est disséqué de la même façon. Ces deux éléments écartés, le reste du pédicule hépatique est lié et sectionné. La section intéresse toute la largeur du ligament gastro-hépatique jusqu'au bord droit de l'oesophage. Ainsi est-on sûr de ne pas avoir laissé d'artères hépatiques aberrantes empruntant la partie supérieure du petit épiploon.

L'animal se remet parfaitement de cette interruption artérielle et, cliniquement, aucun symptôme n'apparaît. Une élévation du taux des transaminases sériques a été observée très précocement : 300 unités trente minutes après la ligature, 600 unités à la quatrième heure, mais à la quarante-huitième heure, les transaminases sont revenues dans la zone de normalité.

Ligature de l'artère hépatique associée à une anastomose porto-cave terminolatérale (pratiquée sur deux rats).

Une telle intervention réalise une déprivation vasculaire totale du foie. La technique est la suivante. Dans un premier temps est réalisée une anastomose porto-cave termino-latérale. Une fois le déclampage effectué, on dissèque le cholédoque et on sectionne entre deux ligatures le reste du pédicule hépatique et le petit épiploon, comme il a été indiqué plus haut pour la ligature de l'artère hépatique. Le foie, en fin d'intervention, n'est plus relié au bloc duodéno-pancréatique que par le cholédoque.

L'évolution de l'animal, après cette opération, est rapide. Le réveil a lieu comme normalement à la fin de l'intervention, mais à la deuxième heure, l'animal entre dans un état de torpeur qui, une demi-heure plus tard environ, aboutit au coma. Entre la quatrième et la cinquième heure, la mort survient. Le coma dans lequel l'animal se trouve les deux dernières heures est très particulier : coma vigil avec réaction au pincement, mais cette réaction est exagérée, l'animal tressaute à la moindre incitation. Il n'y a pas de collapsus. Nous

n'avons pas pratiqué de dosage de glycémie. Biologiquement, on observe une très forte augmentation ; des transaminases G.P.S. : 300 unités trente minutes après le clampage, 800 unités à la troisième heure ; elles montent à 3 700 unités à la quatrième heure. Les lésions anatomiques hépatiques sont considérables. Le foie est brun cyanique, très augmenté de volume ; le rapport $\frac{\text{poids du foie}}{\text{poids du corps}}$ observé a été 7,7 % (alors qu'il est, normalement, entre 3 à 4 %). Les lésions histologiques sont également importantes : très grosse congestion diffuse à prédominance centrolobulaire et dilatation des veinules portes qui sont gorgées de sang. Cet aspect concorde bien avec l'aspect macroscopique turgescent du foie.

L'interprétation de ces faits n'est pas simple : la cause de la mort pouvant être aussi bien la nécrose hépatique, dont témoigne l'augmentation des transaminases, que l'hypovolémie due au remplissage du foie.

Le tableau dans lequel est mort le seul rat (n° 33), mort dans les suites post-opératoires immédiates, après anastomose porto-cave (voir Chapitre V) doit être rapproché de celui que l'on vient de décrire. En effet, cet animal est mort à la quatrième heure ; les transaminases ont été trouvées très élevées : supérieures à 100 unités à la troisième heure ; à l'autopsie existait un foie brun cyanique turgescent dont les lésions histologiques sont identiques à celles décrites plus haut. Il semble donc que la cause de la mort de cet animal, dans les suites immédiates de l'anastomose porto-cave, soit une ischémie hépatique aiguë. Dans son déterminisme, deux hypothèses peuvent être discutées : une lésion de l'artère hépatique au cours de la dissection de la veine porte, ou une insuffisance de l'apport sanguin artériel hépatique qui aurait transformé cette anastomose porto-cave en une déprivation sanguine presque totale du foie. Il est, en effet, possible que, chez certains rats, l'artère hépatique soit insuffisante à assurer seule une vascularisation suffisante du foie. Dans ce cas, la suppression du flux portal hépatique entraîne une nécrose hépatique, plus ou moins rapide.

Il est possible que cette hypothèse puisse expliquer la mort d'un autre animal (rat n° 14), mort précocement au huitième jour après anastomose porto-cave : en effet, on a observé, chez cet animal, un taux de transamisases très élevé les premiers jours et l'autopsie a montré un gros foie brun cyanique. Les lésions histologiques hépatiques étaient très particulières : outre l'importante congestion diffuse à prédominance centrolobulaire observée chez tous les rats anastomosés morts, il a été trouvé une stéatose importante diffuse à prédominance centrolobulaire, de larges foyers de nécrose éosinophile et une discrète sclérose portal. Ce serait là des lésions que la mort rapide de l'animal précédent n'aurait pas permis d'observer.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Aimard (G.), Maillet (P.) et Villaros (J.). — Encéphalopathie porto-cave expérimentale. Problèmes techniques et biochimiques. *Lyon chir.*, 1962, *58*, 221-228.

[2] Auvert (J.). — Traitement chirurgical de l'hypertension portale par les anastomoses porto-caves. Etudes clinique et expérimentale. *Thèse*, Paris, 1951.

[3] Balo (J.) et Korpassy (B.). — The encephalitis of dogs with Eck fistula fed on meat. *Arch. Path.*, 1932, *13*, 80-87.

[4] Benhamou (J.-P.), Nicollo (F.), Girond (C.), Tricot (R.), Leger (L.) et Fauvert (R.). — Etudes sur l'hémodynamique porto-hépatique. III. — Mesure du débit sanguin hépatique au moyen d'une méthode utilisant l'or colloïdal radioactif. Résultats au cours des cirrhoses. *Rev. franç. Et. clin. biol.*, 1962, *7*, 79-82.

[5] Berg (B.-N.), Cone (W.-V.) et Jobling (J.-W.). — Phenoltetrachlorphtalein test of a liver function in Eck fistula dogs kept upon meat diet. *Proc. Soc. exp. Biol.*, (N. Y.), 1924, *23*, 81-84.

[6] Bernheim (B.-M.) et Voegtlin (C.). — Is the anastomosis between the portal vein and the vena cava compatible with life ? *Bull. John Hopk. Hosp.*, 1912, *23*, 46-49.

[7] Berthelot (P.), Sicot (C.), Desbuquois (B.), Benhamou (J.-P.) et Fauvert (R.). — Mesures simultanées des clearances de la bromo-sulfone-phtaléine (BSP) et l'or colloïdal radioactif (Au 198) chez le rat normal. *Rev. franç. Et. clin. biol.*, 1964, à paraître.

[8] Bismuth (H.), Benhamou (J.-P.) et Lataste (J.). — L'anastomose porto-cave expérimentale chez le rat. Technique et résultats préliminaires. *Presse méd.*, 1963, à paraître

[9] Bloor (W.-P.). — The determination of cholesterol in blood. *J. biol. Chem.*, 1916, *24*, 227.

[10] Bollman (J.-L.). — The animal with an Eck Fistula. *Physiol. Reviews*, 1961, *41*, 607-621.

[11] Bollman (J.-L.), Flock (E.-V.), Grindlay (J.-H.), Bickford (R-.G.) et Lichtenheld (F.-R.). — Coma with increased amino acids of brain and cerebrospinal fluid in dogs with Eck's fistula : Prevention by portal systemic collateral circulation. *Arch. Surg.*, 1957, *75*, 405-412.

[12] Bono (R.-F.), Moreno (A.-H.), Rousselot (L.-M.) et Panke (W.-F.). — Studies on portal hypertension. V. A comparison between the experimentally induced state of portal hypertension and that observed in human beings. *Surgery*, 1960, *48*, 119-141.

[13] Cameron (G.-R.) et Karunaratne (W.-A.-E.). — Carbon tetra-chloride cirrhosis in relation to liver regeneration. *J. Path. Bact.* 1936, *42*, 1-21.

[14] Child (C.-G. III), Barr (D.), Holswade (G.-R.) et Harisson (C.-S.). — Liver regeneration following portacaval transposition in dogs. *Ann. Surg.*, 1953, *138*, 600-608.

[15] Cottet (J.), Enselme (E.-J.) et Lemaire (A.). — Le syndrome biochimique lipidoprotéinique d'un animal résistant à l'arthérosclérose : le rat. *Presse méd.*, 1957, *65*, 1899-1902.

[16] Couinaud (C.), Peres (C.), Scemama (P.) et Modaressi (H.). — Etude des anastomoses porto-caves latéro-latérales. *Rev. int. Hépat.*, 1962, *12*, 407-473.

[17] Day (S.-B.), Skoryna (S.-C.), Webster (O.-R,) et MacLean (L.-D.). — Gastric hypersecretion and histamine levels in liver, stomach, duodenum, and blood following portacaval shunt in rats. *Surgery*, 1963, *54*, 764-770.

[18] Delorme (M.-L.) Darnis (F.) et Fauvert (R.). — Influence de la température sur le taux de l'ammoniémie. *Rev. franç. Et. clin. biol.*, 1958, *3*, 976-977.

[19] Depraitere (R.), de Traverse (P.-M.) et Coquelet (M.-L.). — Mesure des protéines du sérum et du plasma sanguin à partir de la densité. *Ann. Biol. clin.*, 1957, *15*, 685.

[20] Devic (G.). — Chirurgie expérimentale de la veine porte. *Thèse*, Lyon, 1950.

[21] Donovan (J.-A.), Reif (A.-E.) Trevino (H.) et Child (C.-G.). — The influence of Eck fistulas on patterns of adrenocortical response to stress. *Surgery*, 1959, *46*, 56-69.

[22] Doornenbal (H.), Asdell (S.-A.) et Comar (C.-L.). — Relationship between Cr 51 determined total red cell volume and lean body mass in rats. *J. appl. Physiol.*, 1962, *17*, 737-740.

[23] Drapanas (T.), Becker (D.-R.), Schenk (W.-C. Jr), Slaw (W.-W.), Potter (W.-H.) et Stewart (J.). — Ammonia intoxication from portal diversion and hepatic failure. *Ann. Surg.*, 1955, *142*, 560-566.

[24] Eck (N.-V.). — K. voprosu o perevyazkie vorotnois veni. Predvaritelnoye soobshtohjenye. *Voenno. med. Zhur.*, 1877, *130*, n° 2, 1-2 (traduction anglaise de Child, C. G. III : Eck's fistula. *Surg. Gynec. obstet.*, 1953, *96*, 375-376).

[25] Fauvert (R.). — Intérêt de la cholestérolémie et plus spécialement du cholestérol estérifié en pathologie hépatique. *Revue du foie*, 1943, *2*, 103-120.

[26] Fauvert (R.), Benhamou (J.-P.) et Loverdo (A.). — Considérations générales sur la notion de clearance hépatique. *Rev. int. Hépat.*, 1958, *8*, 429-450.

[27] Fauvert (R.), Benhamou (J.-P.) et Nicollo (F.). — Mesure du débit sanguin hépatique moyen de l'or colloïdal radioactif. *Presse méd.*, 1962, *70*, 2429-2432.

[28] Fauvert (R.) et coll. : Observations non publiées.

[29] Fiessinger (N.), Cornil (L.), Poursines (Y.) et Paillas (J.). — Les lésions encéphaliques consécutives à la fistule d'Eck. *Ann. Anat. path., med. chir.*, 1937, *14*, 553-564.

[30] Fischer (B.), Lee (S.-H.), Fisher (E.-R.) et Sasser (E.). — Liver regeneration follo wing portacaval shunt. *Surgery*, 1962, *52*, 88-102.

[31] Freeman (S.). — Studies on Eck fistulas in dogs : a simple technique for the preparation of a portacaval anastomosis with the aid of a clamp. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1948, *87*, 735-738.

[32] Griffen (W.-O., Jr), Bernstein (E.-F.), Nicoloff (D.-M.), Miller (E.-O.), Andersen (J.-A.) et Wangensteen (O.-H.). — The effect of liver artérialisation upon ammonia clearance. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1962, *115*, 704-708.

[33] Guthrie (C.-C.). — Survical of engrafted tissues. III. Blood vessels-*Heart*, 1910-1911, *2*, 115-125.

[34] Hahn (M.), Massen (O.), Nencki (M.) et Pawlow (J.). — Die Eck'sche Fistel zwischen der unteren Hohlvene und pfortader und ihre Folgen für den organismus. *Arch. exp. Path. Pharmak.*, 1893, *32*, 161-210.

[35] Hallet (E.-B.), Holton (G.-W.), Paterson (J.-C.-S.) et Schilling (J.-A.). — Liver blood flow, hepatic glucose production and splanchnic oxygen consumption in normal dogs and following Eck Fistula. Liver blood flow before and after splenectomy. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1952, *95*, 401-406.

[36] Halpern (B.-N.) et Pacaud (A.). — Technique de prélèvements d'échantillons de sang chez des petits animaux de laboratoire par ponction du plexus ophtalmique. *C. R. Soc. Biol.* (Paris), 1951, *145*, 1465-1466.

[37] Harper (H.-A.), Gardner (R.-E.), Johansen (R.), Galente (M.) et McCorkle (H.-J.), — Aminoacid tolerance in experimental portacaval anastomosis. *Surgery*, 1951, *29*, 210-216.

[38] Hawk (P.-B.). — On a serie of feeding and injection experiments following the etablishment of the Eck fistula in dogs. *Amer. J. Physiol.*, 1908, *21*, 259-281.

[39] Henzel (J.), Turcote (J.-G.) et Child (C.-G., III). —The response of normal rats to portacaval shunt. *Arch. Surg.*, 1963, *86*, 342-348.

[40] Higgins (G.-M.) et Anderson (R.-M.). — Restoration of the liver after partial surgical removal and ligation of the bile duct in white rats. *Arch. Path.*, 1932, *14*, 42.

[41] Hubbard (T.-B. Jr). — Carcinoma of the head of the pancreas. Resection of the portal vein and portacaval shunt. *Ann. Surg.*, 1958, *147*, 935-944.

[42] Jong (H. de). — Experimental auto intoxication. III. Experimental catatonia in dogs with partial elimination of liver function after applying an Eck's fistula. *Arch. neerl. Physiol.*, 1938, *23*, 523-536.

[43] Jurgens (R.) et Gebhart (F.). — Über die Eiweisshörper des Blutes bei experimentelles Leberschädigung durch die Eck Fistel. *Arch. exp. Pathol. Pharmakol.*, 1934, *174*, 532-543.

[44] Klages (F.) et Kürten (H.-F.). — Die anlegung der Eckschen Fistel beim Kleinter. *Arch. exp. Path. Pharmakol.*, 1938, *188*, 489-492.

[45] Knutti (R.-E.), Erickson (C.-C.), Madden (S.-C.), Rekers (P.-E.) et Whipple (G.-H.). — Liver function and blood plasma protein formation : Normal and Eck fistula dogs. *J. exp. Med.*, 1937, *65*, 455-467.

[46] Lapeyrac (F.). — Le prélèvement du sang dans le sinus caverneux. *Rev. franç. Et. Clin. biol.*, 1963, *8*, 195-196.

[47] Large (A.) et Preshaw (D.-E.). — The Eck fistula : an experimental and clinical study. *J. int. Chir.*, 1950, *10*, 139-145.

[48] Lawrence (W.), Joly (D.) et Brasfield (R.). — A comparative study of various mechanisms of hepatic restoration in the rat. *Surgery*, 1959, *45*, 543.

[49] Lee (S.-H.) et Fisher (B.). — Portacaval shunt in the rat. *Surgery*, 1961, *50*, 668-672.

[50] Lison (L.). — Statistique appliquée à la biologie expérimentale. La planification de l'expérience et l'analyse des résultats. 1 vol., Paris, 1958, Gauthier-Villar, Edit.

[51] Loverdo (A.). — Utilisation du chrome radioactif pour la détermination du volume sanguin total. *Rev. franç. Et. clin. biol.*, 1956, *1*, 926.

[52] Mann (J.-D.), Bollman (J.-L.), Huizenga (K.-A.) et Farrar (T.). — Blood Ammonia, Experimental and Clinical Study in Abnormalities of the liver and Portal Circulation. *Gastroenterology*, 1954, *27*, 399-410.

[53] Markowitz (J.), Lotto (W.), Archibald (J.) et Downie (H.-G.). — Technique and effects of portacaval anastomosis (Eck fistula). *Surg. Gynec. Obstet.*, 1952, *95*, 407-410.

[54] Masson (E.-E.), Lee (R.-A.), Smith (J.) et Dierks (C.). — A biochemical dissection of ischemic liver necrosis. *Surgery*, 1959, *45*, 765-776.

[55] Mathews (S.-A.) et Miller (E.-M.). — A study of the effect of changes in the circulation of the liver on nitrogen metabolism. *J. biol. Chem.*, 1913, *15*, 87-104.

[56] McDermott (W.-V. Jr) et Adams (R.-D.). — Episodic stupor associated with Eck fistula in human with particular reference to metabolism of ammonia. *J. clin. Invest.*, 1954, *33*, 1-9.

[57] Naegeli (T.). — Spätbefunde nach Echscher Fistel beim Hund. *Helv. med. Acta*, 1939, *6*, 897-899.

[58] Preshaw (D.-E.), Large (A.) et Johnson (A.-F.). — Effect of portacaval venous shunt on sulfobromophtalein (bromsulphalein) retention. *Arch. Surg.*, 1951, *62*, 801-805.

[59] Reitman (S.) et Frankel (S.). — A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminases. *Amer. J. Clin. Path.*, 1957, *28*, 56.

[60] René (L.) et Allibert (B.). — Hypertrophie compensatrice après hépatectomie partielle et calibrage du tronc porte. *Lyon chir.*, 1962, *58*, 56-60.

[61] Riddell (A.-G.), Kopple (P.-N.) et McDermott (W.-V. Jr). — The etiology of « meat intoxication » in the Eck fistula dogs. *Surgery*, 1954, *36*, 675-684.

[62] Silen (W.) et Eiseman (B.). — Evidence for histamine as the agent responsible for gastric hypersecretion after portacaval shunt. *Surgery*, 1961, *50*, 213-219.

[63] Silen (W.), Mawdsley (D.-L.), Weirich (W.-L.) et Harper (H.-A.). — Studies of hepatic function in dogs with Eck fistula or portacaval transposition. *Arch. Surg.*, 1957, *74*, 964-970.

[64] Smith (H.-P.) et Whipple (G.-H.). — Bile salt metabolism. IX. — Eck fistula bile salt output. *J. biol. Chem.*, 1930, *89*, 739-751.

[65] Soulier (J.-P.) et Larrieu (M.-J.). — Étude analytique des temps de Quick allongés. Dosages de prothrombine, de proconvertine et de proaccélérine. *Sang*, 1952, *23*, 549.

[66] Stephenson (G.-W.). — Experimental pathology of liver. IX. — Restoration of the liver after partial hepatectomy and partial ligation of portal vein. *Arch. Path.*, 1932, *14*, 484-490.

[67] Whipple (G.-H.), Robscheit-Robbins (F.-S.) et Hawkins (W.-B.). — Eck fistula liver subnormal in producing hemoglobin and plasma proteins on diets rich in liver and iron. *J. exp. Med.*, 1945, *81*, 171-191.

[68] Whitaker (W.-L.). — Portal vein ligation and Eck fistula in the rat. *Proc. Soc. exp. Biol.* (N.-Y.), 1946, *161*, 420-423.

[69] Winter (I.-C.), Van Dolah (J.-E.) et Grandall (L.-A. Jr). — Lowered serum lipid in the Eck fistula dog. *Amer. J. Physiol.*, 1941, *133*, 566-571.

[70] Zuidema (G.-D.), Fletcher (M.), Burton (W.-D.), Gaisford (W.-D.) et Child (C.-G. III). — Blood ammonia studies in monkeys before and after portacaval anastomosis. *Arch. Surg.*, 1962, *85*, 152-157.

Imprimé par l'Ancienne Imprimerie de la Cour d'Appel, 1, rue Cassette à Paris (France).
(78394)

Printed in France.